PCT

際 事 務 局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類5

C07D 471/04, 487/04, 519/00 A61K 31/505, 31/535, 31/54

(11) 国際公開番号

WO 91/05784

A61K 31/55

A1

(43) 国際公開日

1991年5月2日(02.05.1991)

(21)国際出願番号

PCT/JP90/01313

(22) 国際出願日

1990年10月11日(11.10.90)

(30) 優先権データ

特願平1/264763

1989年10月11日(11.10.89) J.P

(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)

帝人株式会社(TEIJIN LIMITED)[JP/JP]

〒541 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka, (JP)

(72) 発明者;および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ)

佐久間安司(SAKUMA, Yasuji)[JP/JP]

〒191 東京都日野市程久保3-11-25 ホワイティ志田205号

Tokyo, (JP)

長谷川雅一(HASEGAWA, Masaichi)[JP/JP]

〒191 東京都日野市多摩平3-5-18 帝人武蔵野寮 Tokyo, (JP)

片岡健一郎(KATAOKA, Kenichiro)[JP/JP]

〒156 東京都世田谷区桜上水5-12-3 コーポアベ202号

Tokyo, (JP)

保科憲二(HOSHINA, Kenji)[JP/JP]

〒191 東京都日野市多摩平5-15-6 帝人豊田アパート

Tokyo, (JP)

山崎 登(YAMAZAKI, Noboru)[JP/JP]

〒192-01 東京都八王子市西寺方町1006-219 Tokyo, (JP)

門田孝志(KADOTA, Takashi)[JP/JP]

〒193 東京都八王子市泉町1911-161 Tokyo, (JP)

山口久夫(YAMAGUCHI, Hisao)[JP/JP]

〒191 東京都日野市旭が丘2-2-12 Tokyo, (JP)

(74) 代理人

弁理士 青木 朗, 外(AOKI, Akira et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号 静光虎ノ門ビル

青和特許法律事務所 Tokyo, (JP)

(81) 指定国

添付公開書類

AT(欧州特許), AU, BE(欧州特許), CA, CH(欧州特許),

DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FR(欧州特許),

GB(欧州特許), HU, IT(欧州特許), JP, KR, NL(欧州特許), SE(欧州特許), US.

国際調査報告書

(54) Title: BICYCLIC PYRIMIDINE DERIVATIVE, METHOD OF PRODUCING THE SAME, AND PHARMACEUTI-CAL PREPARATION CONTAINING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称 二環性ビリミジン誘導体、その製造方法およびそれを有効成分とする医薬製剤

(I)

(57) Abstract

A bicyclic pyramidine derivative of general formula (I) and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof, which are especially effective in treating hypoxemia caused by deseases of the respiratory system, wherein R¹, R², R³, Y, Z and m are as defined in the specification.

一般式〔I〕

$$\begin{array}{c|c}
Z \\
Y \\
Y \\
N \\
N \\
N \\
N \\
R \\
1
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
R \\
3 \\
R \\
2
\end{array}$$

(上式中、R¹, R², R³, Y, Zおよびmは、本明細書で定義されるとおりである)で示される二環性ピリミジン誘導体、およびその薬学的に許容される酸付加塩、ならびにその製造方法およびそれを有効成分とする医薬製剤を開示する。本発明の医薬製剤は、特に、呼吸器疾患に伴う低酸素血症の処置に有効である。

情報としての用途のみ PCTに基づいて公開される国際出願のハンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア	ES スペイン	MG マダガスカル
AU オーストラリア	FI フィンランド	ML マリ
BB バルバードス	FR フランス	MR モーリタニア
BE ベルギー	GA ガボン	MWマラウイ
BF ブルキナ・ファソ	GB イギリス	NL オランダ
BG ブルガリア	GR ギリシャ	NO ノルウェー
BJ ベナン	HU ハンガリー	PL ボーランド
BR ブラジル	IT イタリー	RO ルーマニア
CA カナダ	JP 日本	SD スーダン
CF 中央アフリカ共和国	KP 朝鮮民主主義人民共和国	SE スウェーデン
CG コンゴー	KR 大韓民国	SN セネガル
CH スイス	LI リヒテンシュタイン	SU ソビエト連邦
CI コート・ジボアール	LK スリランカ	TD チャード
CM カメルーン	LU ルクセンブルグ・	TG 1-3
Dib 西ドイツ	MC モナコ	US 米屋
DK デンマーク・		

1

明 細 書

二環性ピリミジン誘導体、その製造方法および それを有効成分とする医薬製剤

〔技術分野〕

本発明は、新規な二環性ピリミジン誘導体、特にピリミジン環の2位に置換アミノ基を有し、その4位に置換アミノ基、 置換オキシ基、置換チオ基、置換アルキル、置換アルケニル 基または置換アリールアルキル基を有する二環性ピリミジン 誘導体およびその薬理学的に許容される酸付加塩に関する。 さらに本発明は、前記誘導体またはその薬理学的に許容され る酸付加塩およびそれを有効成分とする医薬製剤にも関する。

〔背景技術〕

二環性ピリミジン類のうち、その2,4位にアミノ基を持つ5,6ージヒドロー7Hーピロロ[2,3ーd]ピリミジン誘導体とその製造法は公知であり[参考文献:山崎ら、シンセシス(Synthesis) Vol.3,226(1983)]、同様に2,4位にアミノ基を持つ5,6,7,8ーテトラヒドロピリド[2,3ーd]ピリミジン誘導体も公知である[参考文献:同上;およびI.Bitterら、ヘテロサイクルズ(Heterocycles) Vol.23,1167(1985)]。さらに、2,4位にアミノ基を持つ5,6,7,8ーテトラヒドロー9Hーピリミド[4,5ーb]アゼピン誘導体も公知である[参考文献:R.G.Glushkov

ら、Khim.-Farm.Zh.Vol.<u>1</u>, 21(1967)〕。しかしながら、これらの二環性ピリミジン類の薬剤としての用途は知られていない。

その上、前記ピリミジンの2位に置換アミノ基を有し、かつその4位に置換アミノ基、置換オキシ基、置換チオ基またはアリールアルキル基を有する二環性ピリミジン誘導体は、 従来技術文献に未載であり、またそれらが特定の薬効を示すことも知られていない。

〔発明の開示〕

本発明者らは、各種二環性ピリミジン誘導体およびその製造方法について鋭意研究したところ、下記一般式〔Ⅰ〕で特定される誘導体が呼吸器疾患に伴う低酸素血症に対して優れた薬理作用を示すことを見い出し本発明を完成した。

なお、本発明者らは一連の研究において、特にある種のピロロ〔2,3-d〕ピリミジン誘導体も本発明の誘導体と同様な薬理作用を示すことを見い出し先に特許出願したが、この出願は現在同時係属中である。

すなわち、本発明は、下記一般式〔I〕で示される新規二環性ピリミジン誘導体およびその薬学的に許容される酸付加塩ならびにそれらの製造方法およびそれらから選ばれる化合物を有効成分として含んでなる医薬製剤を提供する。

3

上式中、

R¹ は水素原子、あるいは無置換もしくは置換されたアルキル基、アルケニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基またはアルキルカルボニル基を表し、

R² およびR³ は、いずれか一方が水素原子以外の基を表わすものであって、かつ、相互に独立して水素原子あるいは無置換もしくは置換されたアルキル基、アルケニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基またはアルキルカルボニル基を表わすか、あるいはR² とR³ とが隣接する窒素原子と共に環状アミノ基を形成してもよく、

$$Y$$
 は、式 N $(CH_2)_n$ (該式中、 n は 4 \sim 6 の整数である)、 N N

で示される連結基を表わし、かつAは水素原子またはアルキル基を表わし、そして Z は前記連結基の炭素原子に結合する水素原子、カルボキシル基、アミノ基もしくは水酸基または無置換もしくは置換されたアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールアルケニルカルボニルオキシ基、アリールアルケニルカルボニルカルボニルオキシ基、アリールアルケニルカルボニル

オキシ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アリール アルキルアミノ基またはアルキルカルボニルアミノ基を表わ すか、あるいは前記連結基の炭素以外の原子に結合する水素 原子または無置換もしくは置換されたアルキル基、アルケニ ル基、アリール基、アリールアルキル基、アリールアルケニ ル基、アルキルカルボニル基、アリールアルキルカルボニル 基、アリールアルケニルカルボニル基またはアリールカルボ ニル基を表わすか、あるいはYとZは一緒になって無置換も しくは置換されたアルキル基、アルケニル基もしくはアリー ルアルキル基を表わすかあるいは窒素原子を介して上記式 [I]のピリミジン環の4位に結合する窒素原子1個を有し 窒素以外のヘテロ原子として酸素もしくはイオウ原子1個有 する5ないし7員の単環性複素環式基、窒素原子を介して上 記式〔Ⅰ〕のピリミジン環の4位に結合する環の構成原子と して窒素原子1~3個を有する5ないし7員の不飽和単環性 複素環式基または窒素原子を介して上記式〔Ⅰ〕のピリミジ ン環の4位に結合する環の構成原子として窒素原子1~3個 を有する二環性縮合複素環式基を表わし、

mは1~3の整数であり、そして

前記置換されたアルキル基、アルケニル基、アリール基、 アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アルキルカル ボニル基、アリールカルボニル基、アリールアルキルカルボ ニル基、アリールアルケニルカルボニル基、アルキルカルボ ニルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アリールカル ボニルオキシ基、アリールアルキルカルボニルオキシ基、ア リールアルケニルカルボニルオキシ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アリールアルキルアミノ基およびアルキルカルボニルアミノ基にいう置換基は、これらの基の鎖状部分もしくは環状部分に置換するアルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基またはハロゲン原子を表わすか、あるいは鎖状部分の炭素原子1個と共に環を形成するアルキレン基を表わす。

〔発明を実施するための最良の形態〕

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明において、アルキル基または各基のアルキル部は、別に定義しない限り、C₁ - C₁₀の直鎖もしくは分枝鎖脂肪族炭化水素残基、環状脂肪族炭化水素残基または環状-鎖状脂肪族炭化水素残基をいう。好ましいものとしては、C₁ - C₆ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₃ - C₇ の環状ーC₁ - C₃ 鎖状アルキル基およびC₃ - C₆ 環状-C₁ - C₃ 鎖状アルキル、エチル、ボーン・カーピル、ブチル、イソプラピル、ブチル、スクロプチル、シクロプチル、シクロプチル、シクロプチル、シクロプチル、シクロプチル、シクロプチル、シクロプチルメチルおよびシクロへキシルメチルなどが挙げられる。

アルケニル基または各基のアルケニル部は、別に定義しない限り、1個の二重結合を含有するC₃-C₆の直鎖もしく

は分枝鎖脂肪族炭化水素残基をいう。これらの具体例としては、1-プロペニルアリル、1-メチルアリル、2-メチルアリル、1-ブテニル、2-メチルー2-ブテニル、3-メチルー2-ブテニル、3-メチルー2-ベンテニル、2-ペキセニル、3-シクロプロピルアリル、3-シクロペンテニルおよび3-シクロペキセニルなどが挙げられる。

アリール基または各基のアリール部は、5もしくは6員の 単環もしくは縮合環からなる芳香族炭化水素環残基または芳 香族複素環残基をいう。これらの具体例としては、フェニル、 1ーナフチル、2ーナフチル、2ーピロリル、2ーフリル、 2ーチエニル、および2ーピリジルなどが挙げられ、特にフェニル、1ーナフチルおよび2ーナフチルが好ましい。

従って、本発明にいうアリールアルキル基とは、前記アリール部が結合した前記アルキル基をいい、好ましくは前記アリール部が結合した C₁ - C₆ の直鎖もしくは分枝鎖アルキルが挙げられる。これらの具体例としては、ベンジル、1-フェニルエチル、1-メチル-1-フェニルエチル、2-フェニルプロピル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、1-(1-ナフチル)エチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンー1-イル、2-ピロリルメチル、2-フルフリルおよび2-チエニルメチルなどが挙げられる。

アリールアルケニル基とは、前記アリール部が結合した前 記アルケニル基をいい、好ましくは芳香族炭化水素環が結合 したC₃ - C₆のアルケニル基が挙げられる。これらのうち、 特に好ましいものの具体例としてはシンナミルなどが挙げら れる。

アルキルカルボニル基とは、前記アルキル部が結合したカルボニル基をいい、好ましくはC₂ - C₁ アルキルカルボニル基が挙げられる。これらの具体例としては、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2-メチルブタノイル、3-メチルブタノイル、ピバロイル、ヘキサノイルおよびシクロプロピルカルボニルなどが挙げられる。

アリールカルボニル基とは、前記アリール部が結合したカルボニル基をいい、これらの具体例としては、ベンゾイル、トルオイル、ナフトイル、2-ピロールカルボニル、2-フロイルおよび2-チオフェンカルボニルなどが挙げられる。

アリールアルキルカルボニル基とは、前記アリールアルキル基が結合したカルボニル基をいい、これらの具体例としては、フェニルアセチル、3-フェニルプロパノイル、4-フェニルブタノイル、ジフェニルアセチル、ナフチルアセチル、2-ピロリルアセチル、2-フリルアセチルおよび2-チェニルアセチルなどが挙げられる。

アリールアルケニルカルボニル基とは、前記アリールアルケニル基が結合したカルボニル基いい、特に好ましい具体例としては、シンナモイルなどが挙げられる。

アルキルカルボニルオキシ基およびアリールカルボニルオ キシ基とは、それぞれ前記アルキルカルボニル基およびアリ ールカルボニル基が酸素原子に結合した基をいい、これらの 具体例としては、アセトキシ、プロパノイルオキシ、ブタノ イルオキシ、2ーメチルプロパノイルオキシ、ペンタノイル オキシピバロイルオキシおよびヘキサノイルオキシなど、な らびにベンゾイルオキシ、トルオイルオキシ、ナフトイルオ キシ、2ーピロールカルボニルオキシ、2ーフロイルオキシ、 2ーチオフェンカルボニルオキシなどが挙げられる。

また、アリールアルキルーもしくはアリールアルケニルーカルボニルオキシ基とは、前記のアリールアルキルカルボニル基およびアリールアルケニルカルボニル基が、それぞれ酸素原子に結合した基をいい、これらの具体例としては、フェニルアセトキシ、3ーフェニルプロパノイルオキシ、4ーフェニルブタノイルオキシ、シンナモイルオキシ、2ーピロリルアセトキシ、2ーテエニルアセトキシなどが挙げられる。

アルキルオキシ基とは、前記アルキル基とオキシ基からなる基であって、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、プトキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルメチルオキシなどが挙げられる。

アルキルオキシカルボニル基とは、前記アルキル基に酸素原子を介してカルボニル基が結合した基をいい、これらの具体例としてはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、プトキシカルボニルなどが挙げられる。

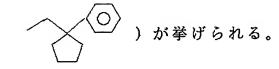
アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、アリールアミノ

基、アリールアルキルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ 基とは、それぞれ、前述したアルキル基、アルケニル基、ア リール基、アリールアルキル基、アルキルカルボニル基がア ミノ基の水素原子と置換したアミノ基をいい、これらの具体 例としては、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、 アリルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、アニリノ、 ベンジルアミノ、 1 ーフェニルエチルアミノ、 2 ーフェニル エチルアミノ、 ジフェニルメチルアミノ、アセタミド、プロ パナミドなどが挙げられる。

さらにまた、置換されたアルキル基、アルケニル基、アリ ール基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アル キルカルボニル基、アリールカルボニル基、アリールアルキ ルカルボニル基、アリールアルケニルカルボニル基、アルキ ルカルボニルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アリ ールカルボニルオキシ基、アリールアルキルカルボニルオキ シ基、アリールアルケニルカルボニルオキシ基、アルキルア ミノ基、アルケニルアミノ基、アリルアミノ基、アリールア ルキルアミノ基およびアルキルカルボニルアミノ基にいう置 換基は、これらの基の鎖状部分もしくは環状部分に置換する C₁ - C₄ のアルキル基、ハロゲン化-C₁ - C₄ のアルキ ル基、Cı-C。のアルキルオキシ基、Cı-C。のアルキ ルカルボニルオキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アミ ノ基またはハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素もし くはヨウ素原子)を表わすか、あるいはアルキル鎖状部分の 炭素原子1個と共に環を形成する α , ω -アルキレン基(例

10

えば、置換の態様としては、



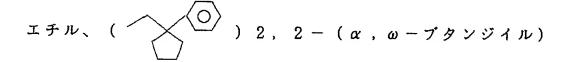
かかる定義に基づいて、一般式〔I〕におけるR¹は、水 素原子、あるいは無置換もしくは置換されたアルキル基、ア ルケニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、 アルキルカルボニル基を表わす。アルキル基の好適な具体例 としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチ ル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、トリフルオロ メチル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、2-ア ミノエチルなどが挙げられる。アルケニル基の好適な具体例 としては、アリル、2-メチルアリル、2-プテニル、3-メチル-2-ブテニル、2-フルオロアリル、2-(トリフ ルオロメチル)アリル、2-フルオロアリル、3-ブテニル などが挙げられる。アリールアルキル基の好適な具体例とし ては、ベンジル、4-フルオロベンジル、4-クロロベンジ ル、3-(トリフルオロメチル)ベンジル、4-メトキシベ ンジル、2-フェニルエチル、2-〔2-(トリフルオロメ チル)フェニル)エチル、トリフェニルメチル、(4ーメト-キシフェニル) ジフェニルメチル、2 - チエニルメチルなど が挙げられる。アリールアルケニル基の好適な具体例として はシンナミルなどが挙げられる。アルキルカルボニル基の好 適な具体例としては、アセチル、トリフルオロアセチル、プ ロパノイル、2-メチルプロパノイル、ブタノイルなどが挙 げられる。

一般式〔I〕におけるR²およびR³は、それぞれR¹と同様の定義を表わし、その好適な具体例も同様の例が挙げられる。またR²とR³とは隣接する窒素原子と共に環状アミノ基を形成してもよい。かかる環状アミノ基は飽和5~7員環のアミノ基であり、さらに環内に上記窒素以外に1個以上の環へテロ原子(例えば、N,O,Sなど)を有していてもよい。その好適な具体例としては、1ーピロリジニル、ピペリジノ、1ーピペラジニル、4ー〔ビス(4ーフルオロフェニル)メチル〕ー1ーピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、1ーペルヒドロ〔1,4〕ジアゼピニルなどが挙げられる。

また、一般式〔I〕における式-Y-Zで示される基は、式-N (CH_z) $_n$ (該式中、nは4 \sim 6の整数である)、-N N-, -N N-, -N (A)- (該式中、Aは水素原子またはアルキル基である)、-O - または-S - で示される連結基と下記に具体的に説明されるような基からなる。式-N (CH_z) $_n$ (n は前記の意味を表わす)で示される基のうち、特に、式-N - Z で示される基が好ましく、このような Z の好適な具体例としては、水素原子;メチル、プロピルおよびシクロヘキシルなどのアルキル基;フェニルなどのアリール基;ベンジル、4-フルオロベンジル、4-メト

キシベンジル、4-ニトロベンジルおよび2-フェニルエチ ルなどのアリールアルキル基:アセトキシ、プロパノイルオ キシおよび 2 - メチルプロパノイルオキシなどのアルキルカ ルボニルオキシ基:メトキシ、エトキシ、プロポキシおよび イソプロポキシなどのアルキルオキシ基:メトキシカルボニ ル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルおよびイソ プロポキシカルボニルなどのアルキルオキシカルボニル基; ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ、2-フロイルオキシ および2-チオフェンカルボニルオキシなどのアリールカル ボニルオキシ基;フェニルアセトキシ、4-ニトロフェニル アセトキシ、3-フェニルプロパノイルオキシおよびシンナ モイルオキシなどのアリールアルキル-もしくはアリールア ルケニルーカルボニルオキシ基:メチルアミノ、エチルアミ ノ、ブチルアミノ、アリルアミノ、2-メチルアリルアミノ、 アニリノ、ベンジルアミノ、ビス (4-フルオロフェニル) メチルアミノおよびアセタミドなどのアルキルー、アルケニ ルー、アリールー、アリールアルキルーもしくはアルキルカ ルボニルーアミノ基;カルボキシル基;ならびに水酸基が挙 びーN(A)ーZで示される基におけるZの好適な具体例と しては、水素原子;メチル、エチル、プロピル、イソプロピ ル、ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シク ロヘキシル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、2-メ トキシエチル、2ーヒドロキシエチルおよび2ーアミノエチ

ルなどの無置換もしくは置換アルキル基;アリル、2-メチ ルアリル、2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、2-フルオロアリル、2-(トリフルオロメチル)アリルおよび 3-ブテニル、3-シクロヘキセニルなどの無置換もしくは 置換されたアルケニル基;フェニル、1-ナフチル、2-ナ フチル、2-ピロリル、2-フリル、2-チエニル、4-フ ルオロフェニル、4-クロロフェニルおよび4-トリフルオ ロメチルフェニルなどの無置換もしくは置換されたアリール 基;ベンジル、4-フルオロベンジル、4-クロロベンジル、 3-(トリフルオロメチル)ベンジル、4-メトキシベンジ ル、4-シアノベンジル、トリフェニルメチル、(4-メト キシフェニル)ジフェニルメチル、ビス(4-フルオロフェ ニル) メチル、ジフェニルメチル、1-フェニルエチル、1 ーメチルー1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、2-〔2-(トリフルオロメチル)フェニル〕エチル、2-(2 ーニトロフェニル)エチル、2-(4-クロロフェニル)エ チル、2-(4-メトキシフェニル) エチル、2-(4-ヒ ドロキシフェニル)エチル、2-(4-フルオロフェニル)

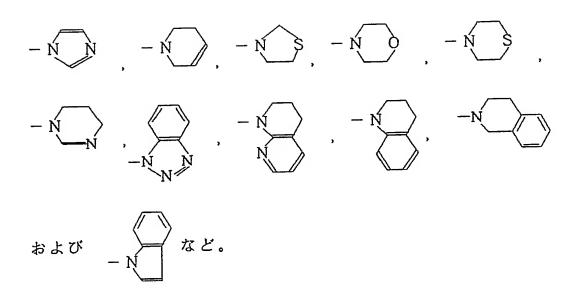


-2-7ェニルエチル、2-(4-7)ルオロフェニル) -2 , $2-(\alpha, \omega-7)$ タンジイル) エチル、2 , 2-3フェニルエチル、3-7ェニルプロピル、1-(1-3)ナル、1 , 2 , 3 , 4-5トラヒドロナフタレン-1-イル、

2-ピロリルメチル、2-フルフリル、2-チェニルメチル およびシンナミルなどの無置換もしくは置換されたアリール アルキル基またはアリールアルケニル基;アセチル、トリフ ルオロアセチル、プロパノイル、2-メチルプロパノイルお よびブタノイルなどの無置換もしくは置換されたアルキルカ ルボニル基;フェニルアセチル、3-フェニルプロパノイル、 シンナモイルおよびピバロイルなどのアリールアルキルもし くはアリールアルケニルーカルボニル基;ならびにベンゾイ ル、ナフトイル、2-フロイルおよび2-チオフェンカルボ ニルなどのアリールカルボニル基が挙げられ、ここで前記A は水素、メチル、エチルまたはプロピルである。また、特に、 式-0-2および-S-Zで示される基におけるZの好適な 具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロへ キシル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、2ーメトキ シエチル、2-ヒドロキシエチルおよび2-アミノエチルな どの無置換もしくは置換アルキル基;アリル、2-メチルア リル、2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、2-フル オロアリル、2-(トリフルオロメチル)アリルおよび3-ブテニルなどの無置換もしくは置換されたアルケニル基;な らびにフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ピロリ ル、2-フリル、2-チエニル、4-フルオロフェニル、4 ークロロフェニルおよび 4 ートリフルオロメチルフェニルな どの無置換もしくは置換されたアリール;ベンジル、4-フ ルオロベンジル、4-クロロベンジル、3-(トリフルオロ

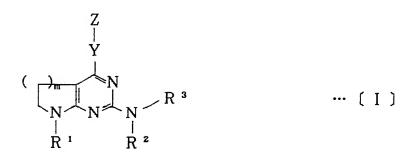
メチル)ベンジル、4ーメトキシベンジル、トリフェニルメチル、(4ーメトキシフェニル)ジフェニルメチル、1ーメチルー1ーフェニルエチル、ピス(4ーフルオロフェニル)メチル、ジフェニルメチル、1ーフェニルエチル、2ーフェニルエチル、2ーで12ー(トリフルオロメチル)フェニル コールエチル、2ーで14ーメトキシフェニル)メチル、2ーで14ーフルオロフェニル)エチル、2・2ーで14ーフルオロフェニル)コエチル、2・2ーで14ーフルオロフェニル)コエチル、「2ーで14ーフルオロフェニル)ー2・2ーで15ールエチル、「2ーで14ーフルオロフェニル)ー2・2ーで15ールスチルおよびシンナミルなどの無置換もしくは置換されたアリールアルキル基またはアリールアルケニル基が挙げられる。

また一方、YとZが一緒になって表わす無置換もしくは置換されたアルキル基、アルケニル基、アリールアルキル基または窒素原子を介して前記式〔Ⅰ〕のピリミジン環の4位に結合する複素環式基は、エチル、プロピル、ブチル、ヘキシル、1-プロペニル、1-ブテニル、2-フェニルエチル、2-〔2-(トリフルオロメチル)フェニル〕エチル、2-(4-クロロフェニル)エチル、2-(4-メトキシフェニル)メチルおよび2-(4-フルオロフェニル)エチルなどの無置換もしくは置換されたアリールアルキル基、ならびに次の各式で示される複素環式基が挙げられる:



本発明による一般式〔I〕で示される二環性ピリミジン誘導体の好適な具体例としては、次の表に示される各置換基からなるものが挙げられる。

なお、化合物構造式中に不斉炭素を有するときは、そのすべての光学異性体を含む。



化合物 No.	R ¹	R²	R ³	Y	Z	m
101	СНз	Н	/	- N	0 A c	1
102	СНз	Н		— NH —	/	1
103	/	Н	/ //	- N	H	1
104	/	Н	/	— N (CH ₃) —	CH ₃	1
105	Аc	Н	\sim	- N_N -	F ₂ BH	1
106	Н	Н	СН 3	- N	0 0 NO ₂	2
107	Н	Н	СН 3	- NN -	FzBH	2
108	Н	Н	/ //	- N N -	F ₂ BH	2
109	Н	Н	/	- N	NH	2

化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Z	m
110	Н	Н	<i></i>	N_	NH OF	2
111	Н	Н	/	— N H —	$\overline{}$	2
112	Н	Н	CH ₃	- NN -	F ₂ BH	2
113	Н	Н	CH ₃	- N	Н	2
114	Н	Н	✓	— N H —	$\sim \langle 0 \rangle$	2
115	Н	Н	CH ₃	- N	$\overline{}$	2
116	Н	H 2 C	O CH 2	- N	NHAc	2
117	СНз	Н	CH ₃	- N N -	F ₂ BH	2
118	C II 3	Н	/	- N	CO ₂ H	2
119	СНз	Н	/	- N	COziPr	2

化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Z	m
120	СНз	Н	/	- N N -	FzBH	2
121	CH ₃	Н	/	— NH —	/ //	2
122	СНз	Н	/	— N H —	$\overline{}$	2
123	CH ₃	Н	/	- S -	/	2
124	CH ₃	Н	F	- NH -	\sim	2
125	CH ₃	Н	/	— N H —	^	2
126	СНз	Н	$\overline{}$	- N N -	F ₂ BH	2
127	СНз	Н	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	- N H $-$	/	2
128	CF ₃	Н	MMTr	- N N -	СН з	2
129	CH ₃	Н	Аc	- N N -	F ₂ BH	2

 化合物 No. R ¹	R ²	R ³	· Y	Z	m
130 CH ₃	Н	~~	- N N -	F ₂ BH	2
131 CH ₃	Н	Ac	- MN -	FzBH	2
132	Н	\rightarrow	- NN -	C H 3	2
133	Н		- N N -	O S	2
134	Н	/	- N N -	F ₂ BH	2
135	Н	/	- NH -	C e	2
136	H	/	- 0 -		2
137	Н	/	- S -		2
138	Н	CH ₃		CH ₃	2
139	Н	CH ₃	- N		2

化合物 No.	R ¹	R²	R³	Y	Z	m
140	/	Н	Ac	- N N -	F ₂ BH	2
141	/ //	Н	NH 2	^^	CH 3	2
142	/ //	Н	\nearrow	- V	_s	2
143	/	Н	/	- N ·	Н	2
144	/ //	Н	/	- N	$\widehat{\hspace{1cm}}$	2
145	/	Н	/	- N	Н	2
146	/	Н	/	- N	-(0)	2
147	/	Н	/	- N	ОН	2
148	/ //	Н	/ //	- N	0 A c	2
149	/	Н	/ /	- Ń	0 C &	2

 化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Z	m
150	/	Н	/	- N	NH F	2
151	/	Н	/ //	- N	NH · Ac	2
152	/	Н	/	- N	-(0)	2
153	/	H	<u>/</u>	- 1 <u>/</u>	Н	2
154	/	Н	/	- N N -	Н	2
155	/	Н	/	- N N -	СН з	2
156	/	Н	/ //	- N N -	CH ₂ CH ₃	2
157	/	Н	/	- N N -	− ⟨ <u></u>	2
158	/	Н	/	- N N -	○ F	2
159	/ //	Н	/	- N N -	F ₂ BH	2

———— 化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Z	
- D7 110.			10	I	<u> </u>	
160	/	Н	/	- N N -		2
161	/	Н	/	- N N -		2
162	/ #	Н	/	- N N -	° C e	2
163	/	Н	/	- N N -	СНз	2
164	/ //	Н	/	— NH —	Н	2
165	/	Н	/	- NH -	CH ₃	2
166	/	Н	/	— N H —	0 C H 3	2
167	/	Н	/	— N H —	NH ₂	2
168	/	Н	/	— N H —	/	2
169	/ //	Н	/	— N H —	~ ⊙	2

化合物 No.	R 1	R ²	R ³	Y	Z	m
170	/	Н	/	— N H —	<u></u>	2
171	/	Н	/	— N H —	~©	2
172	/	Н	/	— N H —	~ © C ℓ	2
173	/	Н	/	— N H —	OCH:	3 2
174	/	Н		— N H —	~ OH	2
175	/	Н	/	— NH —	~~	2
176	/	Н		— NH —	30	2
177	/	Н	/	— N H —	○ F	2
178	/	Н	/	— NH —		2
179	/	Н	/	— N H —	CH ₃	2

化合物 No.	R 1	R ²	R ³	Y	Z	m
180	/	Н	/	— NH —		2
181	/	Н	/	— N H —	H ₃ C CH ₃	2
182	/	Н	/	— NH —	CH ₃	2
183	/	Н	<u></u>	— N H —		2
184	/	Н	/	— N (CH ₃) —	СНз	2
185	/	Н	/	— N (CH ₃) —	CH ₂ CH ₃	2
186	/	Н		— N (CH ₃) —	○ 0 H	2
187	/	Н	/	— N (CH ₃) —	<u></u>	2 3H ₃ 2
188	/	Н	/	— N (CH ₃) —	/	2
189		Н	/	— N (CH ₃) —	~ ⊚	2

化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Z	m
190		Н	<i></i>	— N (CH ₃) —		2
191	/ //	Н	/	— N (CH ₃) —	O_CN	2
192	/	Н	/	— N (CH ₃) —	~©	2
193	/	Н	/	— N (CH ₃) —	NO ₂	2
194	/	Н	<u></u>	— N (CH ₃) —	CF 3	2
195	/	Н	/	— N (CH ₂ CH ₃) —	CH 3	2
196	/	Н	/	-0	CH ₃	2
197	/	Н	/	- 0 -	/	2
198	/	Н	/	- o -	\bigcirc	2
199	. / _//	Н	/	- S -	СНз	2

化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Z	m
200	/	Н	/	- s -	-	2
201	/	Н	/	- s -	/	2
202	/	Н	/	- s -	− C ℓ	2
203	/	Н	<u></u>	- S -	CH 3	2
204	/	Н	/	- s -	\sim	2
205	/	Н	/	-s-	<u></u>	2
206	/	Н	/		Ċн _з	2
207	/	Н	/		9	2
208	/	Н	/	-N_	-s	2
209	/	Н	/	- Ń		2

 化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Z	m
210	<u></u>	Н	/	- Ń	Š	2
211	/	Н	/ //	- N ^	= N	2
212	/	Н	/	- N	·N	2
213	/	Н	/	- N	\supset	2
214	/	Н	<u></u>	- N	\bigcirc	2
215	/	Н	/	-N	ì	2
216	/	Н	Ac	- N N -	F ₂ BH	2
217	/	CH ₃	/ //	- N -	F ₂ BH	2
218	/	/	/	- N N -	F ₂ BH	2
219	/	/	/		9	2

化合物 No.	R ¹	R ²	R 3	Y	Z	m
220	CH ₃	Н	/	- N	NH-CH2CH3	2
221	CH ₃	Н	/ //	- N	ОАс	2
222	CH ₃	Н	/	- N N -	Ac	2
223	CH ₃	Н		- N N -	F ₂ BH	2
224	CH ₃	H	CH ₃	- N N -	F ₂ BH	2
225	CH ₃	Н	CH ₃	- N H -	∕ 0CH₃	2
226	CH ₃	Н	CH ₃	- N H -	CH ₃	2
227	CH3	Н	CH ₃	- N H -	CF ₃	2
228	F	Н	F	- v v -	СНз	2
229 /	\	Н	/	- N H -	/ //	2

 化合物 No.	R 1	R ²	R ³	Y	Z	m
230	$\frac{\tilde{\lambda}}{\hat{\lambda}}$	Н		- N N -	F ₂ BH	2
231		Н	/	- N	0 C H 2 C H 3	2
232	\bigcirc	Н	/	- N N -	СНз	2
233	0	Н		– N H –	/	2
234	0	Н		- N N -	FzBH	2
235	\hat{O}	Н	Ac	- N N -	F ₂ BH	2
236	C &	H	/	— N H —	CH 3	2
237 /	00	H H ₃	/	— N H —	CH ₃	2
238 ~	0		/		Н	2
239 ~	\bigcirc	Н	/	- N N -	O CH 3 CH 3	2

————— 化合物 No.	R 1	R ²	R ³	. Y	Z	m
240 ^	\bigcirc	Н	/	— N H —	/	2
241 ~	0	Н	/	— N H —	CH ₃	2
242	0	Н	/	— NH —	/ //	2
243	0	Н	/	— N (CH ₃) —		2
244	Ac	Н	Ac	- NN -	F ₂ BH	2
245	СНз	Н	/	- N N -	F ₂ BH	3
246	/	Н	/	N	0 A c	3
247 ^	<u></u>	Н	~	- N H -		3
248	Ac	СНз	Ac	- v v -	Ac	3

上記表中、
$$F_2BH = \bigcirc F$$
 , MMTr = $\bigcirc O - OCH_3$

$$Ac=-\stackrel{0}{\text{CCH}}_3$$
 , $i\,Pr=-CH<\stackrel{C\,H}{<}_{C\,H\,_3}$ をそれぞれ表わす。

本発明の二環性ピリミジン誘導体は酸付加塩であってもよく、かかる酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、ホウ酸、炭酸などの無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸などの有機カルボン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、アートルエンスルホン酸、カンファースルホン酸などの有機スルホン酸などが挙げられる。

本発明によれば、主として、一般式〔Ⅱ〕

(上式中、R¹, R², R³ およびmは前記定義に同じであり、 Xはハロゲン原子を表す)で示される二環性ハロゲン化ピリ ミジン誘導体と、一般式〔Ⅲ〕

$$Z - Y - H$$
 (III)

(上式中、Yおよび Z は前記定義に同じであるが、ただし Y が式 [Ⅲ]の H に炭素原子を介して結合するものを除く)で示される化合物を反応せせ、そして必要により上述の無機もしくは有機酸と混合することによって本発明の誘導体およびその酸付加塩を得ることができる。

前記式〔Ⅱ〕で示される二環性ハロゲン化ピリミジン誘導体は、新規であるかまたは公知化合物であり、公知化合物についてはその製造方法も公表されている〔参考文献:R.G.

Glushkovら、 Khim.-Farm.Zh., Vol.1, 21 (1967)〕。また、新規化合物についても、参考例及び上記文献に準じて得ることができる。かかる二環性ハロゲン化ピリミジン誘導体のハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。これらの原子は反応性に富んでおり、上記式〔Ⅲ〕で示される化合物と反応させることによって目的とする前記式〔Ⅰ〕で表わされる二環性ピリミジン誘導体を製造することができる。

前記式〔Ⅱ〕と式〔Ⅲ〕で示される化合物の反応によって、ピリミジン環に基Z-Y-を結合させる場合の式〔Ⅲ〕の化合物は、新規であるかまたはそれ自体公知の方法に準じて製造することができる。

これらの式〔Ⅲ〕で示される化合物は、前記式 Z - Y - について定義した基で表される基を有する対応するアミン類アルコール類、チオール類であり、特に、前記で好ましいか、または好適な基として挙げられた具体的な基の対応するアミン類、アルコール類、チオール類が好ましく使用される。

上記反応は、例えば上記式〔Ⅱ〕で表わされる二環性ハロゲン化ピリミジン誘導体1当量と、上記式〔Ⅲ〕で表わされるアミン類、アルコール類、チオール類1~30当量とを無溶媒下もしくは溶媒を用いて常圧下もしくはオートクレーブ中で反応させることによって実施することができる。必要に応じて塩基を共存させてもよく、かかる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基、またはトリエチルアミン、ジェチ

ルアニリン、ジメチルアニリン、ピリジンなどの有機塩基を 挙げることができる。また、必要に応じて添加物を加えても よく、かかる添加物としては、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナト リウム、ヨウ化リチウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム などのヨウ化物、またはフッ化カリウム、フッ化ナトリウム、 フッ化セシウム、フッ化テトラブチルアンモニウムなどのフ ッ化物を挙げることができる。

反応温度は、-20~300 ℃、好ましくは室温~200 ℃の範囲であり、反応時間は通常72時間以内である。

反応溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、トリクロロエタン、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、tertーブタノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、またはジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、スルホランなどの非プロトン性極性溶媒などが用いられる。

反応終了後、通常の分離・精製操作、すなわち濃縮、溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィーなどを行なうことにより、目的とする上記式[I]で表わされる二環性ピリミジン誘導体を単離することができる。また化合物[I]は通常の方法により薬学的に許容される酸付加塩に変換することができる。

なお、前述のごとく新規化合物を含んでなる出発原料〔Ⅱ〕 の一般的な製造工程を包含する全反応工程の反応スキームは

次のように表わすことができる。

なお、上記各式中、 R^1 , R^2 および R^3 、ならびに X , Y および Z は前記式 [II] および式 [III] の定義に同じであり、 TBDMSOTf は tert- ブチルジメチルシリルトリフルオロメタン スルホナートを表わす。

上記式〔Ⅱ〕の化合物に至る反応工程を概述すると以下の とおりである。

式(2)の化合物は、3-カルベトキシ環状アミド(1)をメチルトリフルオロメタンスルホネートで処理しイミノエーテルとした後、強アルカリの存在下でグアニジンにより閉環させて得ることができる。

式(<u>3</u>)の化合物は、上記で得られる式(<u>2</u>)の化合物を常法(例えばオキシ塩化リン)によりハロゲン化することにより得ることができる。

また、-Y-Z基が炭素原子を介してピリミジン環に結合している前記式〔I〕化合物は新規であり、その製造方法は知られていない。これらの製造工程の反応スキームを示すと以下のとおりである。

なお、上記各式中、 R^1 , R^2 および R^3 、ならびに X は前記式 [II] の定義に同じであり、TBDMSOTf はtert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナートをそして <math>Et はエチル基を表わす。

式(<u>5</u>)の化合物は(<u>3</u>)とアルキニル金属化合物、望ましくはジエチルアルキニルアルミニウムを、遷移金属触媒例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム存在下でクロスカップリングすることによって得ることができる。

式($\underline{6}$) および($\underline{7}$) の化合物は水素添加反応させることによって得ることができる。

式[I]の化合物はさらに t ーブチルジメチルシリル基を 保護基として用いることにより前記と同様にして置換基 R¹, R², R³ を選択的に導入して製造することができる。

本発明の化合物は、種々の呼吸器疾患に伴う低酸素血症に 対して優れた薬理作用を有する

一般に、様々な肺疾患、例えば肺気腫、気管支炎、気管支喘息、間質性肺炎および肺結核などにおいては、病状の悪化あるいは慢性化に伴い動脈血中酸素分圧(PaO₂)が低下することが知られており、疲労感、息切れ、息苦しさをはじめ重篤な場合には呼吸困難、チアノーゼ、意識障害などの症状を呈する。

そのため、従来からこれら呼吸器系諸疾患によって低下したPaOzを上昇改善する薬剤が求められてきた。また、これらの疾患においては、PaOzの低下と共に動脈血中炭酸ガス分圧(PaCOz)の上昇を伴うことがしばしば認められ、このような

場合、PaOzの上昇作用に加えて PaCOzの低下作用を併せ持つ 薬剤も必要とされてきた。

本発明の化合物は、肺における呼吸機能を高め、またあるものは主にPaOzのみを上昇させ、またあるものはPaOzの上昇と共に PaCOzを低下させる作用を有しており、かかる呼吸器系諸疾患の処置に用いることができる。

本発明の化合物の薬理作用は、実験動物を用いた急性低酸素血症病態モデルによってその効果を明らかにすることがでルる。例えば、ラットなどの小動物の肺内に炭末を経気道的にした。ガラスビーズ、歯科用印象材などの微粉末を経気道的に投与して呼吸機能を低下させることによって、Pa02の低下と急性低酸素血症病態モデルを作成できる〔参考文献:また、治療を経済を発生を有する酢を発生のではなどを経験を発生を行成できる。かかるモデル動物に本発明の症を投与すると、といまれた。ないのでは、一定時間後に動脈血を探取し血液ガス分析装置によってPa02(またはPaC02)を測定すると、投与前値に比して著明なPa02上昇作用(または、

PaCO2低下作用)が観察された。

本発明の二環性ピリミジン誘導体およびその酸付加体は経口的に、あるいは静脈内、皮下、筋肉内、経皮、直腸内等の 非経口的に投与することができる。

経口投与の剤型としては、例えば錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤、カプセル剤などが挙げられる。

錠剤の形態にするには、例えば乳糖、デンプン、結晶セルロースなどの賦形剤;カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤;アルギン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなどの崩壊剤等を用いて通常の方法により成形することができる。

丸剤、散剤、顆粒剤も同様に上記の賦形剤等を用いて通常の方法によって成形することができる。液剤、懸濁剤は、例えばトリカプリリン、トリアセチンなどのグリセリンエステル類、エタノール等のアルコール類などを用いて通常の方法によって成形される。カプセル剤は顆粒剤、散剤あるいは液剤などをゼラチンなどのカプセルに充填することによって成形される。

皮下、筋肉内、静脈内投与の剤型としては、水性あるいは 非水性溶液剤などの形態にある注射剤がある。水性溶液剤は 例えば生理食塩水などが用いられる。非水溶性溶液剤は、例 えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリ ーブ油、オレイン酸エチルなどが用いられ、これらに必要に 応じて防腐剤、安定剤などが添加される。注射剤はバクテリ ア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合等の処理を適宜 行うことによって無菌化される。

経皮投与の剤型としては、例えば軟膏剤、クリーム剤などが挙げられ、軟膏剤はヒマシ油、オリーブ油などの脂肪油;ワセリン等を用いて、クリーム剤は脂肪油;ジエチレグリコール、ソルビタンモノ脂肪酸エステルなどの乳化剤等を用い

て通常の方法によって成形される。

直腸投与のためには、ゼラチンソフトカプセルなどの通常 の坐剤が用いられる。

本発明の二環性ピリミジン誘導体の投与量は、疾患の種類、投与経路、患者の年齢、性別、疾患の程度などによって異なるが、通常成人一人あたり 1~500 咳/日である。

本発明によって提供される化合物のLD50は、いずれも2g/kg以上(ラット、P.O.)であった。

[実施例]

以下、例によって本発明をより具体的に説明する。

参考例

8-アリル-2-アリルアミノ-4-クロロ-5,6,7, 8-テトラヒドロピリド〔2,3-d〕ピリミジンの合成 <方法A>

2 ーアミノー4 ークロロー5 , 6 , 7 , 8 ーテトラヒドロピリド〔2 , 3 ー d〕ピリミジン14 g(75.8mmo1)、トリエチルアミン12 m(87mmo1)のジクロロメタン(240 ml)溶液を0℃に冷却し、p ーアニシルクロロジフェニルメタン25.3 g(79mmo1)を加え同温で1時間攪拌した。反応液を水にあけ、ジクロロメタン 200 mlで2回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過、溶媒を留去した。得られた粗生成物36.2 gを DMF 150 mlに溶解し、さらにヨウ化アリル15.3 ml(167mmo1)を加えた。反応液を0℃に冷却し、水素化ナトリウム(油状60%)10 g(250mmo1)を加え同温で2時間攪拌

した。反応液をゆっくりと氷水上に滴下した後 5 規定塩酸80 元で酸性とした。この反応液を70℃に加熱して 2 時間攪拌した。副生物、分解物をエーテル/ヘキサン(=1 /1)溶液200元で3回抽出した。水層を 5 規定NaOH水溶液で中和し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮し、次いで粗生成物をヘキサンーイソプロピルエーテル系より再結晶し、目的とする 8 ーアリルー 2 ーアリルアミノー4 ークロロー 5 ,6 ,7 ,8 ーテトラヒドロピリド〔2 ,3 ー d〕ピリミジン6.71g(25.4mmo1)が収率33%で得られた。

<方法B>

2 ーアミノー4 ークロロー5 ,6 ,7 ,8 ーテトラヒドロピリド〔2 ,3 ー d〕ピリミジン69g(370mmo1)の無水ジクロロメタン(450 ml)溶液に、トリエチルアミン70 ml(500mmo1)を加えた後ー37℃に冷却した。不活性ガス雰囲気下で、tertーブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート102 ml(450 mmo1)を30分間かけて滴下し、同温で1.5時間攪拌した。結晶は溶解し、赤色溶液となった。反応液を水 300 mlにあけて洗浄した後、ジクロロメタン層を分離した。合わせたジクロロメタン溶液を炭酸カリウムで乾燥した後溶媒を留去した。得られた油状物質にヘキサン 300 mlを加え80℃に加熱、攪拌し、不溶性の油状物はデカントして除いた。生成物をさらに1回油状物からヘキサン 200 mlで抽出した。溶媒を留去し、2 ー tertーブチルジメチルシリルアミノー4 ーク

ロロ-5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド〔2 , 3 - d〕 ピリミジンが白色結晶として 112g (370mmo1) 得られた。収率99%。

物性値

 1 H-NMR (CDC1₃) δ :

- 0.23(6H,5), 0.93(9H,s), 1.89(2H,tt,J=6および6Hz),
- 2.61(2H, t, J=6Hz), 3.33(2H, dt, J=2.5および6Hz),
- 4.3(1H, br), 5.0(1H, br)

こうして得られた 2 ー tertーブチルジメチルアミノー 4 ークロロー 5 ,6 ,7 ,8 ーテトラヒドロピリド〔2 ,3 ー d〕ピリミジン 125 g(420 mmo1)と臭化アリル87 ml(1.00 mo1)を無水DMF 630 mlに溶解し反応液を 0 ℃に冷却した。不活性ガス雰囲気下、反応液に60%水素化ナトリウム42 g(1.00 mo1)のDMF(150 ml)懸濁液をゆっくりと加えていき、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、氷冷した水 1 ℓ で処理し、ヘキサン(500 ml×2 回)で抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、次いで濃縮した。得られた油状物に12 N 濃塩酸 150 ml、さらに水 200 mlを加え50 ℃に加熱し、15分間攪拌した。不純物を反応液からヘキサン(250 ml×2 回)で抽出、除去した。水層に濃アンモニア水を沈殿が生じなくなるまで加え、沈殿を濾取、水洗、乾燥し、得られた粗生成物95 g をエタノール 400 mlより再結晶することで白色針状結晶として前記化合物83 g(315 mmo1)が得られた。収率75%。

物性値

 1 H-NMR(CDC1₃) δ :

- 1.87(2H, tt, J=5.5および6Hz), 2.63(2H, t, J=6Hz),
- 3.28(2H, t, J=5.5Hz), 3.96(2H, t, J=5.5Hz),
- 4.8(1H, br), 5.0 \sim 5.2(4H, m), 5.5 \sim 6.1(2H, m)

UV(EtOH) λ max, nm

300, 223

m.p.

107.5~108.0 °C

例 1

8-rリルー2-rリルアミノー4-(4-x+n-1-2)ピペラジニル) -5, 6, 7, 8-rトラヒドロピリド 2, 3-d ピリミジンの合成

参考例AまたはBによって得られた8-アリルー2-アリルアミノー4ークロロー5,6,7,8-テトラヒドロピリド〔2,3-d〕ピリミジン43g(160mmo1)、ヨウ化リチウム22g(170mmo1)、Nーメチルピペラジン 300元の混合物をオートクレーブ中で内温 160℃に加熱し、15時間攪拌した。反応終了後、反応液を1ℓの水で洗浄し、生成物を離水(500mL×3回)で油出した。得られた有機層を純水(500mL×3回)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、次の正能縮した。得られた50gの油状物をヘキサン 500元より再結晶することで8-アリルー2-アリルアミノー4-(4-メチルー1-ピペラジニル)ー5,6,7,8-テトラヒドロピリド〔2,3-d〕ピリミジンが40g得られた。(プリズム晶;mp.81℃)。この混合物に、アセトニトリル 170mLを加

え75℃に加熱溶解させた後、-15℃に冷却、再結晶することで、フリー体37.8gが得られた(針状晶;mp. 80.5-81.5℃)。収率69%。同様にして得られたフリー体70.0gを乳鉢ですりつぶした後、ジエチルエーテル 600mLに溶解し、攪拌しながら塩化水素エーテル飽和溶液を沈殿が生じなくなるまで加えた。生じた沈殿を濾取し、エーテルでよく洗浄することで塩酸塩84.6gが得られた(白色結晶)。この粗結晶をイソプロパノール 550mLより再結晶し74gの8ーアリルー2ーアリルアミノー4ー(4ーメチルー1ーピペラジニル)ー5,6,7,8ーテトラヒドロピリド〔2,3-d〕ピリミジン塩酸塩が得られた。塩酸塩の収率87%。

フリー体の物性値

1 H-NMR(CDC1₃) δ :

- $1.7 \sim 1.9 (2H, m)$, 2.37 (3H, s), 2.47 (2H, t, J=6Hz),
- 2.58(4H, t, J=4.5Hz), 3.29(2H, t, J=5.5Hz),
- 3.36(4H, t, J=4.5Hz), 3.96(2H, t, J=5Hz),
- 4.20(2H,d,J=6Hz), 4.5(1H,br), $5.0 \sim 5.3(4H,m)$,
- $5.6 \sim 6.1 (2H, m)$

塩酸塩の物性値 UV(EtOH) λ max, nm

224, 302

元素分析: C18H31N6Cl2 として計算値:

C. 53.86 : H. 7.54 : N. 20.93 :

C1. 17.66

実験値: C. 53.79 : H. 7.46 : N. 20.81 :

C1. 17.56

例 2

2-N,N-ジアリルアミノ-4-(2-フェニルエチル) -5,6,7,8-テトラヒドロピリド [2,3-d]ピ リミジンの合成

アルゴン雰囲気下、フェニルアセチレン(380 ㎡、3.5 mmo1) の無水テトラヒドロフラン(THF) 溶液に 0 ℃でシリンジを用いてブチルリチウムの1.58 M へキサン溶液(2.0 ㎡、3.3 mmo1)を加え、同温で15分間攪拌した。塩化ジエチルアルミニウムの1 M へキサン溶液(3.3 ㎡、3.3 mmo1)を加え、室温で15分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(120 ㎜、0.1 mmo1) および 2 ーアミノー4 ークロロー5 、6 、7 、8 ーテトラヒドロピリド〔2 、3 ー d〕ピリミジン(185 ㎜、1 mmo1)を加え、反応液を外でに加熱・還流させながら7時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出、乾燥、濃縮した。残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー(移動相:酢酸エチル/ヘキサン=2/1)で精製し、2 ーアミノー4 ーフェニルエチニルー5、6、7、8 ーテトラヒドロピリド〔2、3 ー d〕ピリミジンが63 ㎜(0.25 mmo1、25%)得られた。

物性値

 1 H-NMR(CDCl₃) δ :

1.95(2H, m), 2.80(2H, t, J=6Hz), 3.3~3.5(2H, m),

4.7(2H, br), 5.5(1H, br), $7.2 \sim 7.6(5H, m)$

IR(KBr) 1570, 1600, 2200, 3100, 3250 cm⁻¹ こうして得られた 2 - アミノー 4 - フェニルエチニルー5, 6 、 7 、 8 ーテトラヒドロピリド〔2 、 3 ー d〕ピリミジン(1.9g、7.5 mmo1)の15 配エタノールー酢酸(8:1)溶液に酸化白金 300 mg を加えた後、反応系を水素雰囲気に置換し、室温で 4 時間攪拌した。反応終了後濾過し、濾液を中和し、ジクロロメタンで抽出、乾燥、濃縮した。残留物を O D S 分配クロマトグラフィー(移動相:メタノール)で精製し、2 ーアミノー 4 ー(2 ーフェニルエチル) ー 5 、 6 、 7 、 8 ーテトラヒドロピリド〔2 、 3 ー d〕ピリミジンを主成分とする混合物が 1.2g得られた。

物性値

1 H-NMR (CDC1₃) δ :

 $1.8 \sim 2.0 (2H, m)$, $2.3 \sim 2.9 (4H, m)$, 2.6 (2H, t, J=6Hz),

 $3.2 \sim 3.4(2H, m)$, 4.7(2H, br), 5.3(1H, br),

 $7.2 \sim 7.3 (5H, m)$

このようにして得られた $2-r \ge J-4-(2-7)$ ェニルエチル) -5 , 6 , 7 , 8- テトラヒドロピリド〔2 , 3- d〕 ピリミジン(120 mg , 0.54 mmol)とヨウ化アリル(440 μ , 4.8 mmol)の無水DMF 1.5 π 心溶液を 0 π に冷却し、窒素またはアルゴン雰囲気下で水素化ナトリウム(60%, 210 mg , 5.4 mmol)を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応後水洗、抽出、乾燥、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:酢酸エチル/ヘキサン= 1/1-2/1)で精製し、2-N , N- ジアリルアミノー4- (2- フェニルエチル) -5 , 6 , 7 , 8- テトラヒドロピリド〔2 , 3- d〕 ピリミジン40 mg (0.11 mmol)(収率20%) が得られた。

物性值

 1 H-NMR(CDC1₃) δ :

- $1.7 \sim 1.9 (2H, m)$, 2.44 (2H, t, J=6Hz), $2.6 \sim 2.8 (2H, m)$,
- $2.9 \sim 3.1(2H, m)$, 3.21(2H, t, J=5.5Hz),
- $4.09(6H, d, J=5.5Hz), 5.0 \sim 5.2(6H, m),$
- $5.6 \sim 6.1(3H, m)$, 7.21(5H, s)

以下の例では、本発明の化合物を例1または例2の方法に準じそれぞれ対応する出発原料および反応体を使用し、そして個別に示す反応溶媒、共存塩基および添加物、ならびに反応温度、反応時間および反応装置を使用する条件下で製造した。

: 常田開放系) 反応温度 反応時間 反応装置 160°C 170,0 170°C 170°C 44 h 20 h 20 h 16 h ⋖ М В B 共存塩基 反応溶媒 添加物 DMF LiI Lil DMR Li I В (* A:オートクレーブ 酸付担体 のUV EtOH Amax (nm) 245 306 245 306 206 206 백 EtOH/Et20 酸付加体の融 塩酸塩 抽駁施 加敷加 再結晶溶媒 102°C 塩の種類 遊塩・収)の。%解基・金) 65 55 28 22 5.18(1H, dd, J=14&2Hz), 5.7-6.1(1H, m), 6.96(4H, t, J=9Hz), 3.26(4H, br), 3.3(2H, br), 3.87(2H, d, J=6Hz), 4.24(1H, s) 4.6(1H, t, J=6Hz), 4.77(1H, br), 4.8(1H, br), 4.85(1H, br) 3.06(6H,s), 2.8-3.45(4H,m), 3.8-4.1(4H,m), 4.5(1H,br) 1.7-1.9(2H, br), 2.3-2.5(6H,m,br), 2.85(3H,d,J=5Hz), 1.7-1.9(2H, br), 1.73(3H, s), 2.4(2H, br), 2.41(4H, br), 3.2(6H, t-like), 4.25(1H,s), 4.4(1H,br), 4.8(1H,br) 4.5(1H, t, J=5.5Hz), 4.8(1H, br), 5.0(1H, dd, J=9&2Hz), 1.7-1.8(2H, m, br), 2.4(2H, t-like), 2.41(4H, t-like) 3.2(6H, br), 3.94(2H, t, J=5.5Hz), 4.24(1H, s) Ø 1 ih 遊離塩基の ¹H - NMR 6.96(4H, t, J=9Hz), 7.25-7.45(4H,m) O (ppm) 6.96(4H, t, J=9Hz), 7.2-7.4(4H,m) 4.9-5.3(4H,m), 5.4-6.2(2H,m) (CDC & 3) 7.25-7.45(4H,m) 108 112 104 107 훋 വ 9 室 훋 က 4

Part Part)	/ よくない ナロ・
1.6-1.9(2H, br), 2.3-2.5(6H, m), 2.89(3H, t, J=5Hz),	75	হাথ	サード ANV - H. の業品機構		・塩の種類	酸付加体	·反応浴媒	·反応温度
1.6-1.9(2H, br), 2.3-2.5(6H, m), 2.89(3H, d, J=5Hz),		1 <u>1</u> 2		1 5 6 1 8	・酸付加体の融点	E toH	·共存塩基	·反応時間
1.6-1.9(2H,br), 2.3-2.5(6H,m), 2.89(3H,d,J=5Hz), 3.08(3H,s), 3.19(4H,t,J=5Hz), 3.20(2H,t,J=5Hz), 4.24(1H,s), 4.5(1H;br), 6.95(4H,t,J=8.5Hz), 7.25-7.43(4H,m) 1.6-1.9(2H,br), 2.40(2H,t-1ike), 2.42(4H,t-1ike), 3.06(3H,s), 3.18(4H,t-1ike), 2.42(4H,t-1ike), 3.06(3H,s), 3.18(4H,t-1ike), 3.20(2H,br), 3.06(3H,s), 3.18(4H,t-1ike), 4.5(1H,t,br,J=6Hz), 5.05(1H,dd,J=8k1Hz), 5.2(1H,dd,J=15k1Hz), 5.05(1H,dd,J=8k1Hz), 5.2(1H,dd,J=15k1Hz), 5.05(1H,dd,J=8k1Hz), 5.2(1H,dd,J=15k1Hz), 5.05(1H,dd,J=8k1Hz), 5.2(1H,dd,J=15k1Hz), 5.05(1H,dd,J=8k1Hz), 2.29(2H,t-1ike,J=6Hz), 3.03(3H,s), 1.7-2.1(2H,m), 5.86(4H,t,J=9Hz), 7.25-7.43(4H,m) 1.6-1.9(2H,m,br), 2.4-2.5(6H,m,br), 2.54(3H,s), 1.6-1.9(2H,m,br), 2.4-2.5(6H,m,br), 2.54(3H,s), 1.9 3.07(3H,s), 3.21(4H,t,J=5Hz), 3.31(2H,th), 4.25(1H,s), 6.97(4H,t,J=9Hz), 7.25-7.45(4H,m) 4.25(1H,s), 6.97(4H,t,J=9Hz), 7.25-7.45(4H,m) 1.75	نوـ	Ā		(%)	·再結晶溶媒	(nn)	•	·反応装置*
117 3.08(3H,s), 3.19(4H,t,J=5Hz), 3.20(2H,t,J=5Hz), 75 4.24(1H,s), 4.5(1H;br), 6.95(4H,t,J=8.5Hz), 75 7.25-7.43(4H,m) 4.24(1H,s), 4.5(1H;br), 6.95(4H,t,J=8.5Hz), 58 1.6-1.9(2H,br), 2.40(2H,t-1ike), 2.42(4H,t-1ike), 5.42(4H,t-1ike), 1.6-1.9(2H,br), 3.18(4H,t-1ike), 3.20(2H,br), 1.6-1.9(2H,m) 5.24(1H,s), 3.06(3H,s), 3.18(4H,t-1ike), 4.5(1H,tbr), 1.6-1.9(2H,m), 6.96(4H,t-1ike), 2.05(1H,dd,J=8R1Hz), 5.2(1H,dd,J=8R1Hz), 5.7-6.2(1H,m), 6.96(4H,t,J=9Hz), 1.7-2.1(2H,m), 2.29(2H,t-1ike,J=6.4Hz), 1.7-2.1(2H,m), 2.29(2H,t-1ike,J=6.4Hz), 1.7-2.1(2H,m), 2.29(2H,t-1ike,J=6.4Hz), 1.7-2.1(2H,m), 2.29(2H,t-1ike,J=6.4Hz), 1.7-2.1(2H,m), 2.8-6.2(2H,m), 1.6-1.9(2H,m), 2.8-6.2(2H,m), 1.6-1.9(2H,m), 2.8-6.2(2H,m), 1.6-1.9(2H,m), 3.21(4H,t,J=5Hz), 1.25-7.45(4H,m) 2.5			1.6-1.9(2H, br), 2.3-2.5(6H, m), 2.89(3H, d, J=5Hz),		塩酸塩			170°C
1.6-1.9(2H,s), 4.5(1H,br), 6.95(4H,t,J=8.5Hz), (5.6-7.43(4H,s)) (4.24(1H,s), 6.95(4H,t,J=8.5Hz), (5.6-7.43(4H,s)) (2.42(4H,t-like), 2.42(4H,t-like), 3.20(2H,br), 3.20(2H,br), 3.20(2H,br), 3.06(3H,s), 3.18(4H,t-like), 4.5(1H,t,br,J=6Hz), 5.8 152~156°C ————————————————————————————————————		-	3.08(3H,s), 3.19(4H,t,J=5Hz), 3.20(2H,t,J=5Hz),	t.				1
1.6-1.9(2H, hr) 2.42(4H, t-like), 5.42(4H, t-like), 1.6-1.9(2H, hr) 2.42(4H, t-like), 2.42(4H, t-like), 1.6-1.9(2H, hr) 2.42(2H, t-like), 2.42(4H, t-like), 3.20(2H, hr) 1.6-1.9(2H, hr) 1.5-1.5 fg	_	7 7	4.24(1H,s), 4.5(1H;br), 6.95(4H,t,J=8.5Hz),	e				15 h
e),			7.25-7.43(4H,m)				Lil	В
3.06(3H,s), 3.18(4H,t-like), 3.20(2H,br), 120 3.97(2H,t,J=5.5Hz), 4.24(1H,s), 4.5(1H,t,br,J=6Hz), 58 152~156°C — — 5.05(1H,dd,J=8&1Hz), 5.2(1H,dd,J=15&1Hz), 5.05(1H,dd,J=8&1Hz), 5.2(1H,dd,J=15&1Hz), 5.05(1H,dd,J=8&1Hz), 5.2(1H,dd,J=15&1Hz), 1.7-2.1(2H,m), 6.96(4H,t,J=9Hz), 7.25-7.43(4H,m) 1.7-2.1(2H,m), 6.96(4H,t,J=9Hz), 3.03(3H,s), 1.7-2.1(2H,m), 5.8-6.2(2H,m), 4.5(1H,br), 1.6-1.9(2H,m,br), 2.4-2.5(6H,m,br), 2.54(3H,s), 1.6-1.9(2H,m,br), 2.4-2.5(6H,m,br), 2.54(3H,s), 1.6-1.9(2H,m,br), 3.21(4H,t,J=5Hz), 3.31(2H,t-like), 4.25(1H,s), 6.97(4H,t,J=9Hz), 7.25-7.45(4H,m)			1.6-1.9(2H, br), 2.40(2H, t-like), 2.42(4H, t-like),		塩敷塩			170°C
120 3.97(2H,t,J=5.5Hz), 4.24(1H,s), 4.5(1H,t,br,J=6Hz), 58 152~156°C — 5.05(1H,dd,J=8&1Hz), 5.2(1H,dd,J=15&1Hz), 15.2(1H,dd,J=8&1Hz), 2.2(1H,dd,J=8&1Hz), 15.2(1H,dd,J=9Hz), 7.25-7.43(4H,m) Li1 1.7-6.2(1H,m), 6.96(4H,t,J=9Hz), 7.25-7.43(4H,m) 4.5(1H,br), 100 123~125°C 234 — 121 3.21(2H,dd,J=3.7Hz,5.5Hz), 3.8-4.2(5H,m), 4.5(1H,br), 100 123~125°C 234 — 4.9-5.4(4H,m), 5.8-6.2(2H,m) 4.5(1H,br), 2.54(3H,s), 2.54(3H,s), — DNF 129 3.07(3H,s), 3.21(4H,t,J=5Hz), 3.31(2H,t)like), 25 — — — 4.25(1H,s), 6.97(4H,t,J=9Hz), 7.25-7.45(4H,m) — — — —			3.06(3H,s), 3.18(4H,t-like), 3.20(2H,br),					
5.7-6.2(1H, dd, J=8&1Hz), 5.2(1H, dd, J=15&1Hz), 5.7-6.2(1H, m), 6.96(4H, t, J=9Hz), 7.25-7.43(4H, m) 1.7-2.1(2H, m), 2.29(2H, t-1ike, J=6.4Hz), 3.03(3H, s), 121 3.21(2H, dd, J=3.7Hz, 5.5Hz), 3.8-4.2(5H, m), 4.5(1H, br), 100 123~125°C 234 4.9-5.4(4H, m), 5.8-6.2(2H, m) 1.6-1.9(2H, m, br), 2.4-2.5(6H, m, br), 2.54(3H, s), 1.6-1.9(2H, m, br), 3.21(4H, t, J=5Hz), 3.31(2H, t-1ike), 2.5	8	120	3.97(2H, t, J=5.5Hz), 4.24(1H, s), 4.5(1H, t, br, J=6Hz),	58	152~156°C			20 н
5.7-6.2(1H,m), 6.96(4H,t,J=9Hz), 7.25-7.43(4H,m) 4.9-5.4(2H,m), 2.29(2H,t-like,J=6.4Hz), 3.03(3H,s), 100 123~125°C 298 — 121 3.21(2H,dd,J=3.7Hz,5.5Hz), 3.8-4.2(5H,m), 4.5(1H,br), 100 123~125°C 234 — 4.9-5.4(4H,m), 5.8-6.2(2H,m) 1.6-1.9(2H,m), 5.8-6.2(2H,m) 2.54(3H,s), 2.54(3H,s), 2.54(3H,s), 2.54(3H,s), 2.54(3H,m) <			5.05(1H, dd, J=8&1Hz), 5.2(1H, dd, J=15&1Hz),					
121 3.21(2H,dd,J=3.7Hz,5.5Hz), 3.03(3H,s), 100 123~125°C 234 —— 4.9-5.4(4H,m), 5.8-6.2(2H,m) 2.54(3H,s), 2.54(3H,s), 3.21(4H,t,J=5Hz), 3.31(2H,t), 2.54(3H,s), 3.21(4H,t,J=5Hz), 3.31(2H,t), 2.54(4H,m) 2.5 4.25(1H,s), 6.97(4H,t,J=9Hz), 7.25-7.45(4H,m) 2.5 4.25(1H,s), 6.97(4H,t,J=9Hz), 7.25-7.45(4H,m)			5.7-6.2(1H,m), 6.96(4H,t,J=9Hz), 7.25-7.43(4H,m)				Lil	В
121 3.21(2H, dd, J=3.7Hz, 5.5Hz), 3.8-4.2(5H, m), 4.5(1H, br), 100 123~125°C 234 —— 4.9-5.4(4H, m), 5.8-6.2(2H, m) 1.6-1.9(2H, m, br), 2.4-2.5(6H, m, br), 2.54(3H, s), 1.8-1.9(2H, m, br), 2.4-2.5(6H, m, br), 2.54(3H, s), 4.25(1H, s), 6.97(4H, t, J=5Hz), 7.25-7.45(4H, m)			1.7-2.1(2H,m), 2.29(2H,t-like,J=6.4Hz), 3.03(3H,s),		植数植	298		170°C
4.9-5.4(4H, m), 5.8-6.2(2H, m) 2.54(3H, s), 2.54(3H,	6	121		100	123~125°C	234		15 h
1.6-1.9(2H, m, br), 2.4-2.5(6H, m, br), 2.54(3H, s), 129 3.07(3H, s), 3.21(4H, t, J=5Hz), 3.31(2H, tn) 4.25(1H, s), 6.97(4H, t, J=9Hz), 7.25-7.45(4H, m)			4.9-5.4(4H,m), 5.8-6.2(2H,m)		アセトン	_	Lil	٧
129 3.07(3H,s), 3.21(4H,t,J=5Hz), 3.31(2H,t-like), 25 4.25(1H,s), 6.97(4H,t,J=9Hz), 7.25-7.45(4H,m)			1.6-1.9(2H,m,br), 2.4-2.5(6H,m,br), 2.54(3H,s),				DMF	120°C
	0		3.07(3H,s), 3.21(4H,t,J=5Hz), 3.31(2H,t-like),	25				10 h
			4.25(1H,s), 6.97(4H,t,J=9Hz), 7.25-7.45(4H,m)					8

反応装置* B:常圧開放系) 反応時間 反応温度 120°C 170°C 20 h 20 h 15 h Ω В Ω 共存塩基 反応溶媒 旅台物 Lil LiI DMF ートクレーブ 酸付加体 のUV BtOH Amax (nm) 220 308 202 * * * * 41(酸付加体の融 $159 \sim 164$ °C $133 \sim 135$ °C 面数陷 植皺猫 再結晶溶媒 の種類 퍠 強塩吸ぐるの% 65 75 30 5.2(1H, dd, J=15&2Hz), 6.96(4H, t, J=9Hz), 7.25-7.43(4H, m) 3.36(2H, t, J=5Hz), 3.44(2H, d, J=7Hz), 3.95(2H, t, J=5.5Hz) 5.2(1H, dd, J=14&2Hz), 6.96(4H, t, J=9Hz), 7.25-7.45(4H, m) 2.40(2H, t, J=5Hz), 2.42(4H, t, J=5Hz), 3.17(4H, t, J=5Hz), 0.87(3H, t, J=7Hz), 1.5-1.9(4H, m), 2.41(2H, t, J=5.5Hz), 4.5(1H, t-like), 5.05(1H, dd, J=9&2Hz), 5.7-6.2(1H, m), 3.46(2H, t, J=7Hz), 3.95(2H, t, J=5.5Hz), 4.24(1H,s), 4.24(1H,s), 4.5(1H,t,J=6Hz), 5.05(1H,dd,J=9&2Hz), 3.31(2H, t, J=5Hz), 3.45(2H, t, J=7.5Hz), 4.25(1H, s) 2.4(6H, t-like, br), 2.54(3H, s), 3.21(4H, t, J=5Hz) 0.87(3H, t, J=7.5Hz), 1.55(2H, m), 1.8(2H, m, br), 2.42(4H, br), 3.16(4H, t, J=5Hz), 3.25(2H, m), Ø 0.2-0.5(4H,m), 0.9(1H,m), 1.7-1.9(2H,m), 1 ih 遊離塩基のJHーNMR 6.96(4H, t, J=9Hz), 7.25-7.45(4H,m) (ppm) (CDC & s) 130 134 131 **约令物** Ξ 12 13 身 室

75	₽	法報行其の14-NND データ	遊離	・塩の種類	酸付加体	·反応答媒 · 反応温度	·反応温度
5	鸣		6 8	酸け加体の融点	Eton	共存塩基	·反応時間
Ę	å	(CDC & s) O (ppm)	(%) #(%)	再結晶溶媒	(max (nu)	·添加物	·反応装置*
		0.2-0.5(4H,m), 0.8-1.3(1H,m), 1.7-1.9(2H,br),				DMF	120°C
;		2.4-2.5(6H, br), 2.54(3H, s), 3.21(4H, t, J=5Hz),	c			-	
4	140	3.39(2H, t, J=5Hz), 3.42(2H, d, J=7Hz), 4.25(1H, s),	0.7				u 01
		6.97(4H, t, J=9Hz), 7.25-7.45(4H, m)					В
		1.81(4H,m), 1.7-1.9(2H,m), 2.59(2H,t,J=5.5Hz),		塩酸塩	207		140.0
u.	179	3.20(2H, t, J=5.5Hz), 3.48(4H, t, J=6.5Hz),	0	000	176		, i
2	143	3.94(2H, t, J=5.5Hz), 4.18(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br),	ō	J 08 ~ 06	1 67		п ст
		5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.2(2H, m)	×	iPr20-iPrOH	307	LiI	A
		1.59(2H, br), 1.61(4H, br), 1.7-1.9(2H, m),		塩酸塩	218		150°C
Ç	27.	2.48(2H, t, J=6Hz), 3.10(4H, t-like, br),	c	0.00	ć		
0.7	. 4 L	3.25(2H, t, J=5.5Hz), 3.96(2H, t, J=6Hz), 4.18(2H, d, J=6Hz),	00	34~35	040		u er
		4.50(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.2(2H, m)		iPr20-iPrOH	308	LiI	A
		1.7-2.0(6H, m, br), 2.5(2H, t, J=6Hz), 2.6-3.0(4H, m),		ファル酸塩	213		150°C
r.	3/1	3.3(2H, t, J=5.5Hz), 3.6(1H, br), 3.8(1H, br),	6	0.00	C		
-	140	4.0(2H, t, J=6Hz), 4.2(2H, d, J=6Hz), 4.5(1H, br),	3	104.0~103.0 C	000		30 11
,		5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m), 7.3(5H, s)		EtoH		Lil	∢

1.5-2.1(6H,m,br), 2.47(2H,t,1=5Hz), 2.6(1H,br), (%) - 再結晶溶媒 節付加体の融点 (DUV) + 共存塩基 (DE (M, m,br), 2.47(2H,t,1=5Hz), 2.6(1H,br), (%) - 再結晶溶媒 (M, max) - 添加物 (M, max) - ※加物 (M, m,br), 2.5(2H,t,1=5Hz), 3.4-3.7(3H,m), (%) - 一			•		(*A:ボー	ートクレーブ	В:	常压屈放米)
1.5-2.1(6H,m,br), 2.47(2H,t,J=5Hz), 2.6(1H,br),	3	₹	4 「竹 UKN 二・ラ 手光岩 発	避料	塩の種類	酸付加体	·反応溶媒	·反応循度
1.5-2.1(6H, m, br), 2.47(2H, t, J=5Hz), 2.6(IH, br),	<u> </u>	争	が発達物の nーnnk ケーク	はの	酸付加体の融点	E ton		·反応時間
1.5-2.1(6H, m, br), 2.47(2H, t, J=5Hz), 2.6(1H, br), 2.7-3.0(2H, m), 3.25(2H, t, J=5Hz), 3.4-3.7(3H, m), 3.94(2H, t, J=5.5Hz), 4.17(2H, d, J=5.5Hz), 4.7(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m) 1.6-1.9(6H, m, br), 2.05(3H, s), 2.47(2H, t, J=5.5Hz), 1.6-1.9(6H, m, br), 3.29(2H, t, J=5Hz), 3.5(1H, t-1ike), 2.8-3.4(4H, m, br), 3.29(2H, t, J=5Hz), 3.5(1H, t-1ike), 3.96(2H, t, J=5.5Hz), 4.18(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m) 1.5-1.9(9H, m, br), 1.8-2.0(2H, m, br), 2.51(2H, t, J=6Hz), 3.21(2H, t, J=6Hz), 3.45(4H, t, J=5.5Hz), 1.5-1.9(9H, m, br), 2.48(2H, t, J=5.5Hz), 4.4(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 2.48(2H, t, J=5.5Hz), 3.96(2H, t, J=5.5Hz), 1.7-2.0(2H, m), 3.26(2H, t, J=5.5Hz), 3.96(2H, t, J=5.5Hz), 3.0-3.1(4H, m), 3.26(2H, t, J=5.5Hz), 3.96(2H, t, J=5.5Hz), 5.6-6.1(2H, m), 6.6-1(2H, m), 6.7-7-10664 6.7-10664 6.7-10664 6.7-10664 6.7-10664 6.7-10664 6.7-10664 6.7-1066	Ŋ.	N.		(%)	再結晶溶媒	A max (nm)		·反応装置。
1.6-1.9(2H, m, br), 3.25(2H, t, J=5Hz), 3.4-3.7(3H, m), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m) 1.6-1.9(6H, m, br), 2.05(3H, s), 2.47(2H, t, J=5.5Hz), 1.6-1.9(6H, m, br), 2.05(3H, s), 2.47(2H, t, J=5.5Hz), 2.8-3.4(4H; m, br), 3.29(2H, t, J=5Hz), 3.5(1H, t-1ike), 3.96(2H, t, J=5.5Hz), 4.18(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br), 5.0-5.3(4H; m), 5.6-6.1(2H, m) 1.5-1.9(9H, m, br), 1.8-2.0(2H, m, br), 2.51(2H, t, J=6Hz), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m) 1.5-1.9(9H, m, br), 1.8-2.0(2H, m, br), 2.51(2H, t, J=6Hz), 3.21(2H, t, J=6Hz), 3.45(4H, t, J=5.5Hz), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m) 1.7-2.0(2H, m), 2.48(2H, t, J=5.5Hz), 3.96(2H, t, J=5.5Hz), 5.0-5.3(4H, m), 3.26(2H, t, J=5.5Hz), 3.96(2H, t, J=5.5Hz), 4.18(2H, d, J=5.5Hz), 4.6(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m) 5.6-6.1(2H, m)			1.5-2.1(6H, m, br), 2.47(2H, t, J=5Hz), 2.6(1H, br),					130°C
3.94(2H, t, J = 5.5Hz), 4.17(2H, d, J=5.5Hz), 4.7(1H, br), 4.5(1H, br), 4.5(1H, br), 5.6-6.1(2H, m), 5.6-6.1(2H, m), 2.05(3H, s), 2.47(2H, t, J=5.5Hz), 7マル酸塩 218	0	-7-		67				
5.0-5.3(44,m), 5.6-6.1(2H,m) 2.0-5.3(44,m), 5.6-6.1(2H,m) フマル酸塩 218 1.6-1.9(6H,m,br), 2.05(3H,s), 2.47(2H,t,J=5.5Hz), 3.5(1H,t-1ike), 25 144~147 C 298 2.8-3.4(4H;m,br), 3.29(2H,t,J=5Hz), 4.5(1H,br), 25 144~147 C 298 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m) Et0H 215 1.5-1.9(9H,m,br), 1.8-2.0(2H,m,br), 2.51(2H,t,J=6Hz), 2.51(2H,t,J=6Hz), 3.45(4H,t,J=5.5Hz), 4.4(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m) 5.0-5.3(4H,m), 2.6-6.1(2H,m), 2.9-3.0(4H,m), 77 7 1 数塩 1.7-2.0(2H,m), 2.48(2H,t,J=6Hz), 2.9-3.0(4H,m), 3.96(2H,t,J=5.5Hz), 4.6(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 3.96(2H,t,J=5.5Hz), 4.18(2H,d,J=5.5Hz), 4.6(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.0-6.1(2H,m)	<u> </u>	14	3.94(2H, t, J=5.5Hz), 4.17	7				II 0.7
1.6-1.9(6H,m,br), 2.05(3H,s), 2.47(2H,t,J=5.5Hz), 2.8-3.4(4H;m,br), 3.29(2H,t,J=5Hz), 3.5(1H,t-like), 3.96(2H,t,J=5.5Hz), 4.18(2H,d,J=5.5Hz), 4.5(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m) 1.5-1.9(9H,m,br), 1.8-2.0(2H,m,br), 2.51(2H,t,J=6Hz), 3.21(2H,t,J=6Hz), 3.45(4H,t,J=5.5Hz), 1.5-1.9(9H,m,br), 1.8-2.0(2H,m,br), 2.51(2H,t,br), 3.21(2H,t,J=6Hz), 3.45(4H,t,J=5.5Hz), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m) 1.7-2.0(2H,m), 2.48(2H,t,J=6Hz), 2.9-3.0(4H,m), 5.0-5.3(4H,m), 3.26(2H,t,J=5.5Hz), 3.96(2H,t,J=5.5Hz), 4.18(2H,d,J=5.5Hz), 4.6(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m) 5.6-6.1(2H,m)							Lil	Ω
2.8-3.4(44i:m,br), 3.29(2H,t,J=5Hz), 3.5(1H,t-like), 3.96(2H,t,J=5.5Hz), 4.18(2H,d,J=5.5Hz), 4.5(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m) 1.5-1.9(9H,m,br), 1.8-2.0(2H,m,br), 2.51(2H,t,J=6Hz), 3.21(2H,t,J=6Hz), 3.45(4H,t,J=5.5Hz), 4.4(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m) 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m) 7.2-0(2H,m), 5.6-6.1(2H,m) 7.2-0(2H,m), 2.48(2H,t,J=5.5Hz), 2.9-3.0(4H,m), 7.2-0(2H,m), 3.26(2H,t,J=5.5Hz), 3.96(2H,t,J=5.5Hz), 3.0-3.1(4H,m), 3.26(2H,t,J=5.5Hz), 3.96(2H,t,J=5.5Hz), 5.6-6.1(2H,m) 5.6-6.1(2H,m)			1.6-1.9(6H, m, br), 2.05(3H, s), 2.47(2H, t, J=5.5Hz),		フマル酸塩	218	DMF	120°C
1.5-1.9(9H, m, br), 1.8-2.0(2H, m, br), 2.51(2H, t, J=6Hz), 2.5 (2H, t, J=5.5Hz), 4.18(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br), 4.18(2H, br), 1.8-2.0(2H, m, br), 2.51(2H, t, J=6Hz), 4.4 (18, m, br), 1.8-2.0(2H, m, br), 2.51(2H, t, J=6Hz), 4.4 (1H, br), 1.8-2.0(2H, m, br), 2.5 (2H, t, J=5.5Hz), 4.4 (1H, br), 3.26(2H, t, J=5.5Hz), 4.4(1H, br), 75 4.3 (4H, m) 4.6 (1H, br), 5.0-5.3 (4H, m), 75 243	-	071	2.8-3.4(4H;m,br), 3.29(2H,	u c	2.117.711	000		, . -
5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m) Et0H 1.5-1.9(9H,m,br), 1.8-2.0(2H,m,br), 2.51(2H,t,J=6Hz), 塩酸塩 153 3.21(2H,t,J=6Hz), 3.45(4H,t,J=5.5Hz), 4.4(1H,br), 153 3.95(2H,t,J=6Hz), 3.45(4H,t,J=5.5Hz), 4.4(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m) 7.7 NL較塩 1.7-2.0(2H,m), 2.48(2H,t,J=6Hz), 2.9-3.0(4H,m), 7.7 NL較塩 1.7-2.0(2H,m), 3.26(2H,t,J=5.5Hz), 3.96(2H,t,J=5.5Hz), 85 4.18(2H,m), 3.26(2H,t,J=5.5Hz), 4.6(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 85	r.	140	3.96(2H, t, J=5.5Hz), 4.18(2	64	144~1410	067		II 0.T
1.5-1.9(9H,m,br), 1.8-2.0(2H,m,br), 2.51(2H,t,J=6Hz), 塩酸塩 215					E t O H			В
3.21(2H, t, J=6Hz), 3.45(4H, t, J=5.5Hz), 3.95(2H, t, J=5.5Hz), 4.4(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m) 1.7-2.0(2H, m), 2.48(2H, t, J=6Hz), 2.9-3.0(4H, m), 3.0-3.1(4H, m), 3.26(2H, t, J=5.5Hz), 3.96(2H, t, J=5.5Hz), 3.0-3.1(4H, m), 3.26(2H, t, J=5.5Hz), 3.96(2H, m), 5.6-6.1(2H, m) 5.6-6.1(2H, m)			1.5-1.9(9H, m, br), 1.8-2.0(2H, m, br), 2.51(2H, t, J=6Hz),		塩酸塩	215		150°C
1.7-2.0(2H, t, J=5.5Hz), 4.18(2H, d, J=5.5Hz), 4.4(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m) 3.00(4H, m), 3.26(2H, t, J=5.5Hz), 3.96(2H, t, J=5.5Hz), 3.0-3.1(4H, m), 3.26(2H, t, J=5.5Hz), 3.96(2H, t, J=5.5Hz), 3.0-5.3(4H, m), 5.0-5.3(4H, m), 5.0-5.3(4H, m), 5.0-5.1(2H, m), 5.0-5.3(4H, m	-	6 11	3.21(2H, t, J=6Hz), 3.45(4H, t, J=5.5Hz),	7		676		u t
5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m) 310 7マル酸塩 7マル酸塩 1.7-2.0(2H,m), 2.48(2H,t,J=5Hz), 2.9-3.0(4H,m), 3.26(2H,t,J=5.5Hz), 3.96(2H,t,J=5.5Hz), 85 4.18(2H,d,J=5.5Hz), 4.6(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m)	3	100	3.95(2H, t, J=5.5Hz), 4.18(2H, d, J=5.5Hz), 4.4(1H, br),	2		C # 7		и ст —
1.7-2.0(2H,m,), 2.48(2H,t,J=6Hz), 2.9-3.0(4H,m), 3.0-3.1(4H,m), 3.26(2H,t,J=5.5Hz), 3.96(2H,t,J=5.5Hz), 85 4.18(2H,d,J=5.5Hz), 4.6(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m)						310	Lil	4
3.0-3.1(4H,m), 3.26(2H,t,J=5.5Hz), 3.96(2H,t,J=5.5Hz), 85 4.18(2H,d,J=5.5Hz), 4.6(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m)					フマル酸塩			140°C
4.18(2H, d, J=5.5Hz), 4.6(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m)	-	127	3.0-3.1(4H,m), 3.26(2H,t,	и 0				
	7 7	101 101	4.18(2H,d,J=5.5Hz), 4.6(1)	3				II CT
	•		5.6-6.1(2H,m)				LiI	А

				(*A:7-	ートクレーブ		B:常圧開放系)
氢	名令	非難 は が が が が が が が が が が が が が	塔里	・塩の種類	酸付加体	·反応溶媒	. 反応温度
	**	(""")	1	・酸付加体の融点	EtoH	·共存塩基	·反応時間
ন্ত	δÃ		~ * * * * *	·再結晶溶媒	(nm)	·旅台を	·反応装置。
		1.10(3H, t, J=7.3Hz), 1.6-1.9(2H, m), 2.3-2.6(8H, m),		茄聚 茄	302		160°C
9.9	7.0	3.1-3.3(6H,m), 3.95(2H,t-like,J=5.5Hz),					
1		4.18(2H, d-like, J=5.5Hz), 4.55(1H, br-t, J=5.5Hz),	60	200~210.c	223		15 h
		4.9-5.3(4H,m), 5.6-6.2(2H,m)		i-ProH- i-Pr20		Lil	¥
		1.7-1.9(2H,m), 2.52(2H,t,J=6Hz), 3.0-3.4(10H,m),		拍数插	206		160°C
	157	3.97(2H, t, J=5.5Hz), 4.19(2H, d, J=5.5Hz),	i				
3		4.6(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m),	65	168~170°C	243		15 h
		6.8-7.1(4H,m)			307		В
		1.7-1.9(2H,m), 2.4-2.6(6H,m), 3.19(4H,t,J=5Hz),		塩酸塩	211		160°C
76	27.0	3.24(2H, t, J=5Hz), 3.49(2H,s), 3.95(2H,t,J=5.5Hz),	į				
# 4	2	4.18(2H, t, J=5.5Hz), 4.6(1H, br), 5.0-5.3(4H, m),	e		242		15 h
		5.6-6.1(2H,m), 6.98(2H,t,J=9Hz), 7.2-7.3(2H,m)			307	LiI	Ω
		1.7-1.9(2H,m), 2.4(6H,m,br), 3.18(4H,t,J=5Hz),		塩酸塩	205		140°C
		3.23(2H, t, J=5.5Hz), 3.95(2H, t, J=5.5Hz),					
25	159	4.17(2H, d, J=6Hz), 4.24(IH, s), 4.5(IH, t, J=5.5Hz),	40	131~133°C	243		12 h
		5.0-5.3(4H,m), 5.7-6.1(2H,m), 6.96(2H,t,J=9Hz),				•	
		7.3-7.45(4H,m)		iProH	309	LiI	¥
					7		

反応装置* 常圧開放系) 160°C 180°C 反応時間 160°C 195°C ·反応温度 50 h 15 h 15 h ⋖ ⋖ ⋖ ⋖ 共存塩基 CH 3 NHCHO 反応溶媒 K₂C0₃ Lil 然甘物 H 20 Lil М 1 酸付加体 の U V EtOH A max (nm) 292 238 210 291 307 223 291 211(* A:オートクレ 151.5~152.5°C 백 183~188°C EtOH-Etz0 ファル酸塩 酸付加体の融 レトラ製油 $155 \sim 158 \, \text{C}$ $140 \sim 142^{\circ}$ C i-PrOH-i-Pr20 植数柏 植皺植 E t O H 再結晶溶媒 E to H 塩の種類 遊塩吸ぐの%観塞率の多の 89 59 96 41 3.23(2H, t-like, J=6.1Hz), 3.8-4.6(7H, m), 4.9-5.3(4H, m) 3.1-3.3(2H,m), 3.4-3.6(4H,m), 3.94(2H,t-like,J=5.5Hz) 3.99(2H,t,J=5.5Hz), 4.16(2H,d,J=5.5Hz), 4.5(1H,br), 3.96(2H, t, J=5.5Hz), 4.16(2H, d, J=5.5Hz), 4.4(1H, br) 3.19(2H, t, J=5.5Hz), 3.36(3H,s), 3.50-3.65(4H,m), 4.18(2H, d-like, J=5.5Hz), 4.5(2H, br-t, J=5.5Hz) 1.7(1H, br), 1.7-1.9(2H, m), 2.27(2H, t, J=6Hz), 1.7(1H, br), 1.7-1.9(2H, m), 2.29(2H, t, J=6Hz) 1.5-2.15(4H,m), 2.36(3H,s), 2.3-2.75(6H,m), 1 1.7-2.1(2H,m), 2.35(2H,t-like,J=6.4Hz) 2.95(3H, d, J=5Hz), 3.19(2H, t, J=5.5Hz) ih 遊離塩基の¹H-NMR (bbm) 4.95-5.35(4H,m), 5.6-6.2(2H,m) 5.0-5.3(4H,m), 5.7-6.1(2H,m) 5.0-5.3(4H,m), 5.7-6.1(2H,m) (CDC & a) 5.5-6.2(2H,m) 166 164 165 163 **行** 令 物 오 53 28 97 23 夕 壑

室							
	名合	遊離塩巻の'H-NMR データ	海垣	・塩の種類	+4-	· 反応溶媒 ·	·反応温度
	£	(CDC Q 3) Q (DDM)	6 6 4	・酸付加体の融点	Eton	·共存塩基	·反応時間
身	ġ		£%)	·再結晶溶媒	(Bu)	·旅台物	·反応装置*
		1.6(1H, br), 1.7-1.9(2H, m), 2.29(2H, t, J=6Hz),		フマル酸塩	212		180°C
5	168	3.19(2H, t, J=5.5Hz), 3.96(2H, t-like, J=5.5Hz),	- 1				
	2	4.03(2H, t, J=5.5Hz), 4.16(2H, d, J=5.5Hz),	53	149~150.5°C			15 h
		4.5(1H, br), 5.0-5.3(6H, m), 5.7-6.1(3H, m)		E t 0 H	291	Lil	∢
		1.75-2.15(2H, m), 2.43(2H, t-like, J=6.5Hz),		フマル酸塩			190°C
	160	3.25(2H, t-like, J=5Hz), 3.85-4.05(2H, m), 4.1-4.3(2H, m),					
	601	4.6-4.9(1H, br), 4.95-5.35(4H, m), 5.6-6.2(3H, m),	30	147~150°C			5 h
		6.9-7.6(5H, m)		Eton		Lii	Ф
		1.8-2.05(2H,m), 2.1-2.4(2H,m), 3.20(2H,t-like,J=5.3Hz),		塩酸塩	299		160°C
32	170	170 3.97(2H, t-like, J=5.3Hz), 4.1-4.7(6H, m), 4.9-5.3(4H, m),	65	142~143°C	237		14 h
		5.6-6.2(2H,m), 7.2-7.5(5H,m)	## · ·	i-ProH	208	Lil	Д
		1.7-1.9(2H,m), 2.14(2H,t,J=6Hz), 2.86(2H,t,J=7Hz),		ファル酸塩	210		150°C
	171	3.17(2H, t, J=5.5Hz), 3.65(2H, q, J=6.5Hz),					
	 	4.00(2H, t, J=5.5Hz), 4.15(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br),	81	154~158°C			40 h
		5.0-5.3(4H,m), 5.7-6.1(2H,m)		EtoH	289	Lil	¥

反応装置* B:常圧開放系 反応時間 140°C 反応温度 170°C 17 h 20 h 4 മ В ⋖ 反応溶媒 共存塩基 Lil LiI Li I 液甘物 トクレーブ 数付加体 のUV EtOH Amax (nm) 215 292 288 226 287 J \star 数付加杯の職 ファル酸塩 $141 \sim 144$ °C ファル酸塩 レレラ製油 $105 \sim 109$ °C $91 \sim 93 \, \text{C}$ ∀ *) 再結晶溶媒 E to H E t O H E to H 塩の種類 遊塩吸ぐの%離基率の 89 59 97 3.79(3H,s), 3.7-4.2(5H,m), 4.5(1H,br-t), 4.9-5.3(4H,m) 5.6-6.2(2H,m), 6.88(2H,d,J=9.3Hz), 7.12(2H,d,J=9.3Hz) 3.18(2H, t-like, J=5.3Hz), 3.6(2H, q-like, J=6.4Hz), 3.17(2H, t-like, J=5.5Hz), 3.7(2H,q-like, J=6.1Hz), 4.5(IH, br, t-like), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m), 3.8-4.2(5H,m), 4.5(1H,br), 4.9-5.3(4H,m) 3.15(2H, t, J=5.5Hz), 3.42(2H, dt, J=7&6Hz) 3.94(2K, t, J=5.5Hz), 4.13(2K, d, J=5.5Hz), J 2.16(2H, t, J=6Hz), 2.67(2H, t, J=7.5Hz), ih 1.7-2.3(4H,m), 2.80(2H,t,J=6.4Hz), 遊離塩基のJHーNMR (mdd) g 1.8-2.2(4H,m), 2.84(2H,t,J=7.0Hz) 5.55-6.2(2H,m), 7.0-7.3(4H,m) (CDC & 3) 7.19(5H, s) 175 172 173

36

<u>8</u>

욧

오

34

							ر باز کی ویزا کی وال
遊離塩基の	遊離塩基	O'H-NMR データ	幸職 (神器	値の種類器は甘戸の野土	酸合甘存のでなった。	·冈仍浴媒	. 风吃酒贩
(CDC & 3)	(CDC & 3)	§ (ppm)	成。 8 8 8 (4)	酸付加体の融点 再結晶溶媒	EtOH Amax (nm)	· 洪 存 塩 舉 · 然 甘 梦 梦	· 反形等面· 万吃钱面*
1.6-2.2(12H,m), 3.12(2H,t-	.6-2.2(12H,m), 3.12(2H,t-	like, J=6.2Hz),					180°C
3.5-3.8(3H,m), 3.97(2H, t-like, J=5.9Hz),	.5-3.8(3H,m), 3.97(2H,t-1	ike, J=5.9Hz),	ç				ı
4.18(2H, d-like, J=5.9Hz), 4.45	.18(2H,d-like,J=5.9Hz), 4.45	.45(1H, br-t, J=5.5Hz),	00			1	ط د
4.95-5.3(4H,m), 5.6-6.2(2H,m), 7.2-7.4(5H,m)	.95-5.3(4H,m), 5.6-6.2(2H,m)	, 7.2-7.4(5H,m)				Lil	Ω
1.6-2.3(10H,m), 3.13(2H,t-like,J=4.2Hz), 3.5-3.8(3H,m),	.6-2.3(10H,m), 3.13(2H,t-like	:, J=4.2Hz), 3.5-3.8(3H,m),		ファル酸塩	289		180 ℃
3.97(2H, t-like, J=6Hz), 4.13(2H	.97(2H, t-like, J=6Hz), 4.13(2H,	3(2H, d-like, J=6Hz),	,	0.071	6		•
4.5(1H, br-t, J=6Hz), 5.0-5.4(4H, m), 5.6-6.2(2H, m),	.5(1H,br-t,J=6Hz), 5.0-5.4(4H,m	л), 5.6-6.2(2И, m),	10	130 ~ 140 C	613		u 7
6.9-7.4(4H,m)	.9-7.4(4H,m)			EtOH		Lil	В
1.6-2.1(4H, m), 3.12(2H, t-like, J=4.3Hz),	.6-2.1(4H,m), 3.12(2H,t-like,	J=4.3Hz),		フマル酸塩	290		180°C
178 3.8-4.6(8H,m), 4.9-5.3(4H,m), 5.6-6.2(2H,m),	.8-4.6(8H,m), 4.9-5.3(4H,m),	5.6-6.2(21, m),	47	110~120°C	213		8 h
7.1-7.4(10H,m)	.1-7.4(10H,m)			EtoH	:	LiI	щ
1.6-2.2(2H,m), 2.50(2H,t,J=6.4Hz),	.6-2.2(2H,m), 2.50(2H,t,J=6.4	12),		フマル酸塩	311	DMF	150°C
3.31(2H, t-Tike, J=3.5Hz), 3.90(2H, t-like, J=4.1Hz),	.31(2H, t-like, J=3.5Hz), 3.90(2H, t-like, J=4.1Hz),	ç	0.00	Ğ		
4.20(2H, d-like, J=5.7Hz), 4.6-	.20(2H,d-like, J=5.7Hz), 4.6-	4.6-5.3(6H,m),	51	113~120 C	122		u 02
5.6-6.1(2H,m), 7.2-7.6(3H,m), 7.7-8.0(2H,m)	.6-6.1(2H,m), 7.2-7.6(3H,m),	7.7-8.0(2H,m)		Етон			В

				・* A:オー	ートクレーフ		D:诺开医反米)
129	名《	女一元 dwn-H-O学早播祭	遊型	・塩の種類	酸付加体	·反応溶媒	·反応強度
S	u\$	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	6 6	・酸付加体の融点	Eton	·共存塩基	.反応時間
Ę	돧	(CDC & a) & (ppm)	文 % % 新 (·再結晶溶媒	A max (nm)	· 旅	·反応装置。
		1.7-1.9(2H,m), 2.53(2H,t,J=6Hz), 2.83(6H,s),		塩酸塩	214	DMF	150°C
:		3.25(2H, t, J=5.5Hz), 3.97(2H, t, J=5.5Hz),	ç	0.00	070	5	4 07
7	184	4.19(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br), 5.0-5.3(4H, m),	co	161~163	6 4 2	2 CO 3	1 0 h
		5.6-6.1(2H,m)		iPrz0	307		∢
		1.13(3H, t, J=7Hz), 1.7-1.9(2H, m), 2.50(2H, t, J=6Hz),		塩酸塩			150°C
ç		2.80(3H, s), 3.18(2H, t, J=7Hz), 3.22(2H, t, J=5.5Hz),	ŭ	5			4
7 5	C 0 1	3.96(2H, t, J=5.5Hz), 4.19(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br),	Co	2 601 ~ 601			11 00
		5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m)		iPrz0-iPrOH		Lil	А
		1.6(1H, br), 1.7-1.9(2H, m), 2.54(2H, t, J=6Hz),		塩酸塩	217	-	0.091
•		2.93(3H, s), 3.26(2H, t, J=5.5Hz), 3.47(2H, t-like, J-5Hz),	10	0.00	67.6		,. L.
4.0	100	3.7-3.9(2H, m), 3.92(2H, t, J=5.5Hz), 4.18(2H, d, J=5.5Hz),	70	3.6.6.	757		u e i
		4.6(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m)		iPrr0-CH3CO3Et	307	LiI	∢
		0.91(3H, t, J=6.5Hz), 1.0-1.7(4H,m), 1.7-1.9(2H,m),		塩酸塩	217		150°C
		2.50(2H, t, J=6Hz), 2.81(3H, s), 3.22(2H, t, J=6.5Hz),					
44	187	3.24(2H, t, J=5.5Hz), 3.96(2H, t, J=5.5Hz),	63	74~76.5°C	241		80 h
		4.19(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br), 5.0-5.3(4H, m),					
	, , ,	5.6-6.1(2H,m)		iPrOH	307	LiI	Ą

L	:			7 . 4 . 7	(* A: X - トクレーフ	Ω	:常田屈放深)
<u>室</u>	 六句:	遊離塩基の'H-NNR データ	遊型	・塩の種類	酸付加体	·反応溶媒	·反応強度
:		(CDC & s) & (ppm)		・酸付加体の融点	EtoH	.共存塩基	·反応時間
된	E		(%)	·再結晶溶媒	(mu)	·液台を	·反応装置*
		1.7-1.9(2H,m), 2.56(2H,t,J=6Hz), 2.75(3H,s),		ファル酸塩	213		150 %
,		3.25(2H, t, J=5.5Hz), 3.96(2H, t, J=5.5Hz),					
) * 		4.20(2H, d, J=5.5Hz), 4.42(2H, s), 4.5(1H, br),	40	102~102.5°C			30 h
		5.0-5.4(4H,m), 6-6.1(2H,m), 7.30(5H,s-like)		EtOH	298	•	۷
		1.6-1.9(2H,m), 2.46(2H,t-like,J=5.3Hz), 2.7-3.0(2H,m),					2 2
ų	100			-	-,-		100
,		4.18(2H, d-like, J=5.5Hz), 4.5(1H, br-t, J=5.5Hz),	25				3 11
		4.9-5.3(4H, m), 5.6-6.2(2H, m), 6.1-7.3(5H, m))	p
		1.7-1.9(2H, m), 2.47(2H, t, J=6Hz), 3.22(2H, t, J=5.5Hz),		古瓷市	006	1 1 2	
47		196 3.82(3H,s), 3.97(2H,t,J=5.5Hz), 4.16(2H,d,J=5.5Hz),	66	93~93.5°	000	u 0	2011
		4.6(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m)		200000000000000000000000000000000000000	L C	Naorie	u cr
		1 7_1 0(98 =) 0 51(08 4 1 58) 0 0000		H0111-02111	303		А
5		1:1-1:3(2n, m), 2:31(2n, t, J=bhz), 3:22(2h, t, J=5.5Hz),		耐聚 帕	206	DMF	130°C
4 8 8	197		75			NaH	15 h
		4.76(2H, t, J=5.5Hz), 5.0-5.4(6H, m), 5.6-6.7(3H, m)			304		М

				(*A: x-101-7	· 10 1-7		B:常圧開放系)
72	र्भ		授	塩の種類	酸付加体	· 反応溶媒 · 反応温度	·反応温度
\$	印製	3		一酸付加体の融点	EtoH	.共存塩基	·反応時間
差	£	(CDC & 3) & (ppm)	(%) (%)	再結晶溶媒	Amax (nm)	·孫甘勒	·反応裝置*
		1.7-1.9(2H, m), 2.53(2H, t, J=6Hz), 3.23(2H, t, J=5.5Hz),		フマル酸塩	216	PMG	120°C
		3.97(2H, t, J=5.5Hz), 4.17(2H, d, J=5.5Hz), 4.6(1H, br),	,	2.001.		2	
4 ,	138	5.0-5.3(4H,m), 5.31(2H,s), 5.6-6.1(2H,m),	.	n 271∼611		# # # # # # # # # # # # # # # # # # #	u 51
		7.3-7.4(5H, br)		EtOH	284		Ą
		1.8-2.0(2H,m), 2.47(3H,s), 2.5(2H,t,J=6Hz),		塩酸塩	225	JWO	100°C
5		3.24(2H, t, J=5.5Hz), 3.99(2H, t, J=5.5Hz),	0	110 . 100 %		, no - 1	ų tr
200	661	4.16(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br), 5.0-5.3(4H, m),	8	777 ~ 170		Naone	u 61
		5.6-6.1(2H,m)		iPrzO-iPrOH	309		В
		1.2-2.2(13H, m, br), 2.46(2H, t, J=6Hz),		フマル酸塩	213	DMF	2.06
ī	006	3.22(2H, t, J=5.5Hz), 3.7-3.9(1H, br),	u O	7. 231 ~ 151		5	ç
		3.97(2H, t, J=5.5Hz), 4.15(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br),	?	2 101 - 101		1 g	# 9
		5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m)		Eton	307		æ
		1.7-1.9(2H, m), 2.59(2H, t, J=6Hz), 3.27(2H, t, J=5.5Hz),		フマル酸塩	219	DMF	100.0
52	202	3.75(2H, t, J=5.5Hz), 4.16(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br),	73	153~155.5°C		NaH	4 h
		5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.0(2H,m), 7.2-7.5(4H,m)		Eton	312		В

5 1.72 (3H, d, 1=7R2)		ar ar		1				
1.72(3H,d,J=7Hz), 1.7-1.95(2H,m)	室	, 540‡			・塩の種類	酸付加体	·反応溶媒	灰砂猫
203 2.43(2H, 4.)=7Hz), 1.7-1.95(2H, m), 6.5Hz), 1.7-1.95(2H, m), 4.5-5.Hz), 1.7-1.95(2H, m), 4.5-4.85(4H, m), 4.5-4.8(1H, br), 4.95-5.35(5H, m), 1.3~115℃	-:	: 4			・酸付加体の融点	E toll	•	·反応時間
203 2.43(2H,1-1ike,1=6.5Hz), 1.7-1.95(2H,m), 4.95-5.35(5H,m), 1.00 113~115°C — NaH 3 5.55-6.2(2H,m), 4.5-4.8(1H,br), 4.95-5.35(5H,m), 1.00 113~115°C — NaH 3 5.55-6.2(2H,m), 7.15-7.5(5H,m) 2.98(2H,1,1=8Hz), 2.98(2H,1,1=8Hz), 2.98(2H,1,1=8Hz), 2.98(2H,1,1=8Hz), 3.32(2H,1,1=5.5Hz), 4.17(2H,1,1=5.5Hz), 4.17(2H,1,1=5.5Hz), 4.17(2H,1,1=5.5Hz), 4.17(2H,1,1=5.5Hz), 4.17(2H,1,1=6Hz), 3.35(2H,1,1=7Hz), 2.05 (3H,m), 5.7-6.1(2H,m), 7.1-7.3(5H,m) 2.48(2H,1,1=6Hz), 3.13(2H,1,1=7Hz), 2.05 (3H,m), 5.7-6.1(2H,m), 7.1-6.1(2H,m), 7.1-6.5Hz), 4.5(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.0-	g	본		(%)	·再結晶溶媒	(uu)	•	· 反応装置*
203 2.43(2H, t-like, J-6.5Hz), 3.21(2H, t-like, J-5.5Hz), 100 113~115°C — NaH J 5.55-6.2(2H, m), 4.5-4.8(1H, br), 4.95-5.35(5H, m), 2.55-6.2(2H, m), 7.15-7.5(5H, m) 2.48(2H, t, J-8Hz), 2.48(2H, t, J-8Hz), 2.48(2H, t, J-8Hz), 3.24(2H, m), 2.48(2H, t, J-8Hz), 3.24(2H, m), 2.48(2H, t, J-8Hz), 4.17(2H, d, J-5.5Hz), 4.6(1H, br), 4.02(2H, t, J-5.5Hz), 4.17(2H, d, J-5.5Hz), 4.17(2H, d, J-5.5Hz), 4.17(2H, d, J-5.5Hz), 4.17(2H, m), 2.48(2H, t, J-6Hz), 2.48(2H, t, J-6Hz), 3.13(2H, t, J-8Hz), 3.13(2H, t, J-5.5Hz), 4.5(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 2.47(2H, t, J-8Hz), 3.16(4H, t, J-4.5Hz), 4.15(2H, d, J-5.5Hz), 3.16(4H, t, J-4.5Hz), 4.15(2H, m), 2.47(2H, t, J-5.5Hz), 3.16(4H, t, J-4.5Hz), 4.18(2H, d, J-5.5Hz), 4.18(2H, m), 5.0-5.3(4H, m), 5.0			1.72(3H, d, J=7Hz), 1.7-1.95(2H, m),		ファル酸塩		DMF	3,06
204 (2.6.4H, m), 4.5-4.8(1H, br), 4.95-5.35(5H, m), Bt0H	7		2.43(2H, t-like, J=6.5Hz),					
204 5.55-6.2(2H,m), 7.15-7.5(5H,m) EtoH — 204 1.7-1.9(2H,m), 2.48(2H,t,J=6Hz), 2.98(2H,t,J=8Hz), 4.00 (2H,t,J=5.5Hz), 4.17(2H,d,J=5.5Hz), 4.6(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.7-6.1(2H,m), 7.1-7.3(5H,m) 82 141~14°C NaH 204 4.02(2H,t,J=5.5Hz), 4.17(2H,d,J=5.5Hz), 4.6(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 1.8-2.1(2H,m), 7.1-7.3(5H,m) B£10H 307 — 205 3.23(2H,t,J=6Hz), 3.13(2H,t,J=5.5Hz), 4.5(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m), 7.2(5H,s) 91 111.5-112.5°C NaH 205 3.23(2H,t,J=5.5Hz), 4.5(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,t,J=4.5Hz), 3.16(4H,t,J=4.5Hz), 3.16(4H,t,J=4.5Hz), 3.16(4H,t,J=4.5Hz), 3.16(4H,t,J=4.5Hz), 3.16(4H,t,J=4.5Hz), 3.16(4H,t,J=5.5Hz), 4.18(2H,t,J=5.5Hz), 4.18(2H,t,J=5.5Hz), 4.18(2H,t,J=5.5Hz), 4.18(2H,t,J=5.5Hz), 4.18(2H,t,J=5.5Hz), 4.18(2H,t,J=5.5Hz), 4.18(2H,t,J=5.5Hz), 4.18(2H,t,J=5.5Hz), 4.18(2H,t,J=5.5Hz), 4.6(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m) 95 103~10c°C 241 —	3		3.85-4.25(4H,m), 4.5-4.8(]	100	113~115°C		NaH	1 h
204 4.02(2H, t, J=5.5Hz), 3.35(2H, t, J=8Hz),			5.55-6.2(2H,m), 7.15-7.5(5H,m)		EtOH			ф
204 3.24(2H, t, J=5.5Hz), 3.35(2H, t, J=8Hz), 82 141~144°C NaH 4.02(2H, t, J=5.5Hz), 4.17(2H, d, J=5.5Hz), 4.6(1H, br), 5.0-5.3(4H,m), 5.7-6.1(2H,m), 7.1-7.3(5H,m) EtoH 307 — 5.0-5.3(4H,m), 5.7-6.1(2H,m), 2.48(2H, t, J=6Hz), 7 7 µ 較塩 213 DMF 1.7-2.0(2H,m), 1.8-2.1(2H,m), 2.48(2H,t,J=6Hz), 7 7 µ 較塩 213 DMF 2.74(2H,t,J=6Hz), 3.13(2H,t,J=7Hz), 91 111.5~112.5°C NaH 2.05 3.23(2H,t,J=5.5Hz), 4.5(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), EtoH 306 — 4.15(2H,d)=5.5Hz), 4.5(H,br), 5.0-5.3(4H,m), EtoH 306 — 1.7-1.9(2H,m), 2.47(2H,t,J=6Hz), 3.16(4H,t,J=4.5Hz), 4.6(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m) 95 103~106°C 241 209 3.26(2H,t,J=5.5Hz), 4.18(2H,d,J=5.5Hz), 95 103~106°C 241 — 209 3.95(2H,t,J=5.5Hz), 4.18(2H,d,J=5.5Hz), 95 103~106°C 241 — 209 4.6(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m) 95 103~106°C 241 —			1.7-1.9(2H, m), 2.48(2H, t, J=6Hz), 2.98(2H, t, J=8Hz),		ファラ数抽	217	DMF	1001
209 4.02(2H,t,J=5.5Hz), 4.17(2H,d,J=5.5Hz), 4.6(1H,br), 82 141~14℃ NaH 5.0-5.3(4H,m), 5.7-6.1(2H,m), 7.1-7.3(5H,m) EtoH 307 — 1.7-2.0(2H,m), 1.8-2.1(2H,m), 7.1-7.3(5H,m) 2.74(2H,t,J=8Hz), 3.13(2H,t,J=7Hz), 2.48(2H,t,J=6Hz), 2.48(2H,t,J=6Hz), 3.13(2H,t,J=6Hz), 0.48(2H,t,J=6Hz), 0.48(2H,m), 0.5.3(4H,m), 0.5.6-6.1(2H,m) 0.5.3(4H,m), 0.6.6-1(2H,m) 0.5.3(4H,m), 0.6.6-1(2H,m) 0.5.3(4H,m), 0.6.6-1(2H,m) 0.6.1(2H,m) 0.6.6-1(2H,m) 0.6.1(2H,m)	Z							9
5.0-5.3(4H,m), 5.7-6.1(2H,m), 7.1-7.3(5H,m) 1.7-2.0(2H,m), 1.8-2.1(2H,m), 2.48(2H,t,J=6Hz), 2.74(2H,t,J=8Hz), 3.13(2H,t,J=7Hz), 2.74(2H,t,J=8Hz), 3.13(2H,t,J=5.5Hz), 4.15(2H,d,J=5.5Hz), 4.5(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m), 7.2(5H,s) 1.7-1.9(2H,m), 2.47(2H,t,J=6Hz), 3.16(4H,t,J=4.5Hz), 3.26(2H,t,J=5.5Hz), 3.76(4H,t,J=4.5Hz), 3.26(2H,t,J=5.5Hz), 4.18(2H,d,J=5.5Hz), 4.6(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m) 1.7-1.9(2H,m), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m)	2		4.02(2H, t, J=5.5Hz), 4.17(2	82	141~144°C		NaH	3 14
205 3.23(2H,t,J=8Hz), 3.13(2H,t,J=5Hz), 205 3.23(2H,t,J=5.5Hz), 3.95(2H,t,J=5.5Hz), 4.15(2H,d,J=5.5Hz), 4.5(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m), 7.2(5H,s) 1.7-1.9(2H,m), 7.2(5H,s) 3.26(2H,t,J=5.5Hz), 3.16(4H,t,J=4.5Hz), 3.26(2H,t,J=5.5Hz), 3.16(4H,t,J=4.5Hz), 3.26(2H,t,J=5.5Hz), 4.18(2H,d,J=5.5Hz), 4.6(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m) 3.77 Lii 4.6(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m) 3.77 Lii 4.6(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m)			5.0-5.3(4H,m), 5.7-6.1(2H,m), 7.1-7.3(5H,m)		EtOH	307		ρc
205 3.23(2H,t,J=8Hz), 3.13(2H,t,J=7Hz), 205 3.23(2H,t,J=5.5Hz), 3.95(2H,t,J=5.5Hz), 4.15(2H,d,J=5.5Hz), 4.5(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m), 7.2(5H,s) 1.7-1.9(2H,m), 2.47(2H,t,J=6Hz), 3.16(4H,t,J=4.5Hz), 209 3.26(2H,t,J=5.5Hz), 3.76(4H,t,J=4.5Hz), 3.26(2H,t,J=5.5Hz), 4.18(2H,d,J=5.5Hz), 4.6(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m) 3.74(2H,t,J=5.5Hz), 4.18(2H,m), 5.6-6.1(2H,m) 3.74(2H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m)			H),		ファル数描	213	DMR	1007
205 3.23(2H, t, J=5.5Hz), 3.95(2H, t, J=5.5Hz), 91 111.5~112.5°C NaH 4.15(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), EtoH 306 EtoH 306 1.7-1.9(2H, m), 2.47(2H, t, J=6Hz), 3.16(4H, t, J=4.5Hz), 103~106°C 241 3.26(2H, t, J=5.5Hz), 3.76(4H, t, J=4.5Hz), 95 103~106°C 241 4.6(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m) iPrzo-iProH 307 Li1			2.74(2H,t,J=8Hz), 3.13(2H,t,J=7Hz),					2
4.15(2H,d,J=5.5Hz), 4.5(1H,br), 5.0-5.3(4H,m),Et0H3065.6-6.1(2H,m), 7.2(5H,s)生t0H3061.7-1.9(2H,m), 2.47(2H,t,J=6Hz), 3.16(4H,t,J=4.5Hz),塩酸塩2192093.26(2H,t,J=5.5Hz), 4.18(2H,d,J=5.5Hz),95103~106°C241—4.6(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m)iPrz0-iPr0H307Li1	55			91	111.5~112.5°C		He	er,
5.6-6.1(2H,m), 7.2(5H,s)Et0H306—1.7-1.9(2H,m), 2.47(2H,t,J=6Hz), 3.16(4H,t,J=4.5Hz),塩酸塩219—209 3.26(2H,t,J=5.5Hz), 4.18(2H,d,J=5.5Hz),95 4.6(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m)95 103~106°C241—			4.15(2H,d,J=5.5Hz), 4.5(1H,br), 5.0-5.3(4H,m),					÷
1.7-1.9(2H, m), 2.47(2H, t, J=6Hz), 3.16(4H, t, J=4.5Hz), 塩酸塩 219 —— 3.26(2H, t, J=5.5Hz), 3.76(4H, t, J=4.5Hz), 3.95(2H, t, J=5.5Hz), 4.18(2H, d, J=5.5Hz), 4.6(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m)			5.6-6.1(2H,m), 7.2(5H,s)		E toH	306		Œ
3.26(2H, t, J=5.5Hz), 3.76(4H, t, J=4.5Hz), 3.95(2H, t, J=5.5Hz), 4.18(2H, d, J=5.5Hz), 4.6(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m)			1,7-1.9(2H,m), 2.47(2H,t,J=6Hz), 3.16(4H,t,J=4.5Hz),		面数值	219		150 %
3.95(2H, t, J=5.5Hz), 4.18(2H, d, J=5.5Hz), 4.6(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m)	,	906	3.26(2H, t, J=5.5Hz), 3.76(4H, t, J=4.5Hz),					9
5.6-6.1(2H,m) iPrz0-iPrOH 307 LiI	3	5	3.95(2H,t,J=5.5Hz), 4.18(2H,d,J=5.5Hz),	S S S	103~106°C	241		15 h
					iPrz0-iPrOH	307	LiI	<

B:結肝屈紋米)	· 反応溶媒 · 反応温度	共存塩基 反応時間	添加物 · 反応装置*	160°C	4 06	II 07	Li1 A	140°C	ŭ	# CT	В	J.001 ——	.c	=	В	150°C		17 00	
ートクレーブ	酸付加体 反复	•	(nm)	- 217			862	•			•	- 212			290	218	676	7 1 7	
- * * *)	・塩の種類	・酸付加体の融点	·再結晶溶媒	フマル酸塩	7. 11. 11. 11. 11. 11. 11. 11. 11. 11. 1	134.3∼133 C	EtoH	塩酸塩				ファル酸塩			Втон	塩酸塩	100.101.	705-704	
	がいる。	E	(%) #(%)		C	2	-		LI O	6 .			9	 T			c	n n	
	遊離技業の'H-NNB データ		(ODC & 3) O (PPM)	1.7-1.9(2H,m), 2.45(2H,t,J=6Hz), 2.69(4H,t-like,J=5Hz),	3.26(2H, t, J=5.5Hz), 3.46(4H, t-like, J=5Hz),	3.95(2H, t, J=5.5Hz), 4.18(2H, d, J=5.5Hz), 4.6(1H, br),	5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m)	1.7-1.9(2H, m), 2.62(2H, t, J=6Hz), 3.36(2H, t, J=5.5Hz),	3.99(2H, t, J=5.5Hz), 4.22(2H, d, J=5.5Hz),	4.5(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m),	7.11(1H, t, J=1Hz), 7.32(1H, m), 7.91(1H, s-1ike)	1.6-2.0(4H, m), 2.30(2H, t, J=6Hz), 3.20(2H, t, J=5.5Hz),	3.34(2H, t-like), 3.50(2H, t-like), 3.97(2H, t, J=5.5Hz),	4.15(2H, d, J=5.5Hz), 4.3(1H, br), 4.5(1H, br),	5.0-5.3(41,m), 5.6-6.1(21,m)	1.7-1.9(2H, m), 2.15-2.25(2H, m), 2.51(2H, t, J=6Hz),	3.26(4H, t, J=5.5Hz), 3.73(2H, br), 3.96(2H, t, J=5.5Hz),	4.19(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br), 5.0-5.3(4H, m),	
	名	a ş a	No		5	012				117			5	717				612	
				r) (1		S S			5					20	_

				(*A:オートクレープ	トトクレーン		B:常圧開放系)
室	化合	遊離塩基の ¹ H-NAR データ	道は 雑葉	・塩の種類	数付加体	· 反応溶媒 · 反応温度	·反応温度
	£	(CDC & 1) & (DDM)	E	酸付加体の融点	EtoH	·共存塩基 反応時間	·反応時間
뢷	ş		(%)	再結晶溶媒	(mu)	·於甘勉	·反応装置*
		1.7-1.9(2H,m), 2.57(2H,t,J=6Hz), 2.96(2H,t,J=6Hz),		フマル酸塩	215	1	150°C
- 1	917	3.28(2H, t, J=5.5Hz), 3.45(2H, t, J=6Hz),				·•	
	# 17 7	3.98(2H, t, J=5.5Hz), 4.19(2H, d, J=5.5Hz), 4.40(2H, s),	ee 6	119~125°C			15 h
		4.6(1H,br), 5.0-5.3(4H,m), 5.6-6.1(2H,m), 7.12(4H,s)		Етон	299		<
		1.7-1.9(2H,m), 2.84(2H,t,J=6Hz), 3.40(2H,t,J=5.5Hz),		塩酸塩	225	DNF	150°C
S	7. 7.	4.04(2H, t, J=5.5Hz), 4.29(2H, d, J=5.5Hz), 4.9(1H, br),					
	2 4	5.0-5.3(4H,m), 5.7-6.1(2H,m), 7.3-7.6(2H,m),	41	-	255	NaH	30 h
1		8.0-8.15(2H, m)			288	1:1	œ
_		1.7-1.9(2H,m), 2.3-2.5(6H,m,br), 2.52(3H,s),				T X C	110%
	910	3.22(4H, t, J=5Hz), 3.29(2H, t, J=5.5Hz),					2
	017	4.13(2H,d,J=5.5Hz), 4.25(1H,s), 5.0-5.2(2H,m),	25				30 h
ł		5.7-6.1(1H, m), 6.97(4H, t, J=9Hz), 7.25-7.45(4H, m)					£
		1.7-1.9(2H, m), 2.4(6H, br), 3.00(3H, s), 3.2(6H, br),					160 %
	217	217 4.1-4.25(5H,m), 5.0-5.2(4H,m), 5.6-6.1(2H,m),	09				20 h
i		6.95(4H, t, J=9Hz), 7.25-7.45(4H, m)				Lil	æ
						-	,

			T -								-	Т				
.反応温度	共存塩基一反応時間	·反応装置。	160°C	,	20 h	В	130.0		15 h		∢	140°C		20 h		
· 反応溶媒 · 反応温度	_	·然甘物				Lil					LiI					Lil
酸け加体のロッ	EtoH	(uu)					205		243		309	205		243		310
・塩の種類	・酸付加体の融点	·再結晶溶媒					塩酸塩		145~J70°C	((((水 ())))))))))))))	iPr20	抽酸抽		124~128°C		i Prz O
海型	6	(%)		į	60				65					55		
技器塩基の'H-NMR データ	(""") & ("") 300)		1.7-1.9(2H,m), 2.47(6H,t,J=5Hz), 3.18(4H,t,J=5Hz),	3.24(2H, t, J=5.5Hz), 4.11(4H, d, J=5.5Hz),	4.16(2H,d,J=5.5Hz), 4.23(1H,s), 5.0-5.2(6H,m),	5.6-6.1(3H,m), 6.96(4H,t,J=9Hz), 7.25-7.45(4H,s)	1.66(3H,s), 1.7-1.9(2H,m), 2.43(6H,t-like,J=5.5Hz),	3.19(4H;t, J=5Hz), 3.24(2H, br), 3.94(2H, t, J=5.5Hz),	4.16(2H,s), 4.24(1H,s), 4.6(1H,br), 4.8(2H,br),	5.03(1H, dd, J=2&15Hz), 5.12(1H, dd, J=2&15Hz),	6.95(4H, t, J=9Hz), 7.25-7.45(4H, m)	1.65(3H,s), 1.74(3H,s), 1.7-1.9(2H,m),	2.43(6H, t-like, J=5.5Hz), 3.18(6H, t-like, J=5Hz),	3.89(2H, d, J=5.5Hz), 4.15(2H, s), 4.24(1H, s),	4.6(1H, br), 4.7-4.9(4H, m, br), 6.95(4H, t, J=9Hz),	7.2-7.45(4H,m)
名令	墊	Ŋ.		910					223					224		
塞		휟		n n	3				99					67		

					`		
右 仰秒		0	遊塩のの離基	・塩の種類 ・酸付加体の融点	酸付加体 のUV EtoH	·反応溶媒 ·共存塩基	· 反応温度 · 反応時間
Š		(CDC & 3) O (PPM)	*(%)	·再結晶溶媒	A max (nn)	·添加物	·反応装置*
		1.7-1.9(2H, br), 2.43(6H, t-like, J=5.5Hz),		塩酸塩	206		170°C
		3.18(4H, t, J=5Hz), 3.25(2H, br), 3.94(2H, t, J=5.5Hz),					
23	230	4.25(1H,s), 4.6(1H,br), 4.81(2H,s), 5.0-5.2(2H,m),	09	154~157°C	245		20 h
		5.7-6.1(1H,m), 6.96(4H,t,J=9Hz), 7.2-7.4(4H,m),					
		7.25(5H,s)		iPr ₂ 0	310	LiI	В
		1.7-2.0(2H,m), 2.30(2H,t-like,J=5.7Hz),		塩酸塩	292		140°C
69 233	ന	3.15(2H, t-like, J=5.2Hz), 3.8-4.2(5H,m), 4.4(1H, br),	43	130~137°C	_		20 h
		4.80(2H,s), 4.85-5.4(4H,m), 5.7-6.2(2H,m), 7.25(5H,s)		Eton	215	.: .:	В
		1.7-1.9(2H, br), 2.43(6H, t-like, J=5.5Hz),					170°C
		3.19(4H, t, J=5Hz), 3.24(2H, t, J=5.5Hz), 4.25(1H, s),	u C				
507		4.6(1H, t-like, br), 4.50(2H, d, J=6Hz), 4.78(2H, s),	3	İ			II 0.7
		6.96(4H, t, J=9Hz), 7.2-7.45(14H, m)				LiI	В
		1.7-1.9(2H, br), 2.4(6H, t-like, J=5.5Hz), 2.46(3H, s),					140°C
71 235	10	3.1-3.4(6H,br), 4.25(1H,s), 4.77(2H,s),	30				10 h
		6.96(4H, t, J=9Hz), 7.24(5H,s), 7.25-7.45(4H,m)				Lil	В

A		[(*A:オートクレープ	- トクレーブ		B: 常圧開放系)
(%) - 最13 川 中 の 南 に	名包撑		遊離塩基の'HーNMR データ	陸盟	・塩の種類 異い甘い 甲甲十	酸付加体 のUV	·反応溶媒	·反応温度
), 30 190~197℃ ————————————————————————————————————	\$ \frac{2}{2}				・既ら加本の観点・再結晶溶媒	ετυπ λ max (nm)	· 宋 布 酯 樹 · 溶 苦 鸷	·及心际面·及应数值*
), 30 190~197°C ————————————————————————————————————			1.7-2.1(2H,m), 2.2-2.5(2H,m), 2.87(2H,dd,J=8k6Hz),		フマル酸塩			170°C
H,m), 20 ———————————————————————————————————	24(3.1-3.35(2H,m), 3.73(2H,dd,J=8&6Hz), 3.9-4.3(6H,m),	30	190~197°C			22 h
H,m), · 20			4.95-5.4(4H,m), 5.7-6.3(2H,m), 7.23(5H,s)		EtoH		Lil	Ą
H,m), 20 ———————————————————————————————————		_	1.8-2.1(2H,m), 2.30(2H,t-like,J=6.8Hz),					170°C
. 15 ———————————————————————————————————	245	~:		. 20				14 h
. 15 ———————————————————————————————————							Lil	∢
. 15			1.7-1.9(2H, br), 2.35-2.55(6H, br), 2.48(3H, s),	-			DMF	120.0
	244		2.53(3H,s), 3.38(4H,t,J=5Hz), 3.77(2H,t,J=5.5Hz),	. 15				10 h
			4.25(1H,s), 6.98(4H,t,J=9Hz), 7.2-7.45(4H,m)					В

例75 <u>動脈血ガス分圧値に及ぼす効果(静脈内投与系)</u> <方法A>

体重約 300gのWistar系雄性ラットをウレタン麻酔し(i.p.)、気道および股動脈にカニューレを挿入した。気道からコーンオイルー炭末懸濁液(30~100 μm,10g/ μl)を注入し、低酸素血症状態(PaOz 50~60 mHg) とした。本低酸素血症モデル動物に本発明によって提供される化合物を 0.1 mg/kg/min で10分間静脈内に持続投与し、投与終了直後の動脈血ガス分圧値(PaOz, PaCOz) を測定した。

< 方法 B >

体重約 300gのWistar系雄性ラットをハロセン麻酔し、次いで2.0%酢酸0.6 m/kgを気道内に注入することにより低酸素血症状態とした。その後、ウレタンーαークロラロース麻酔(i.p.)し、股動脈にカニューレを装着した。低酸素血症状態が安定化した後(Pa02 60~70㎜Hg)、本発明によって提供される化合物(被検物質)を0.1 m/kg/min で10分間静脈内に持続投与し、次いで投与終了直後の動脈血ガス分圧値(Pa02, PaC02)を測定した。

結果を下記の第1表に示す。

第 1 表 静脈内投与によるPaOz上昇、 PaCOz低下活性

被検化合物	方 法	Pa02上昇活性	PaCO2低下活性
iot iot io ii io	75 134	ΔPaOz	ΔPaCO ₂
112	Α	+ 4.6	- 2.0
121	В	+15.9	- 1.2
143	В	+ 8.1	- 0.7
145	В	+11.2	- 0.8
146	В	+ 6.6	+ 2.5
153	В	. +10.0	- 0.9
155	В	+ 6.6	+ 2.6
159	Α	+ 4.8	+ 0.4
168	В	+14.4	-12.2
171	В	+17.4	-13.4
184	В	+10.4	- 3.2
189	В	+16.0	- 7.6
203	В	+ 9.5	- 2.1
204	В	+15.0	+ 2.2
209	В	+ 7.6	- 2.4
213	В	+10.3	- 2.9
214	214 В		+ 2.2
233	В	+ 8.6	- 4.0

単位 mHg

(活性表示)

ΔPaO₂=被検化合物の(投与直後のPaO₂-投与前のPaO₂)

ΔPaCO₂ =被検化合物の(投与直後のPaCO₂-投与前のPaCO₂) 例76 動脈血ガス分圧値に及ぼす効果(経口投与系)

一昼夜絶食した体重約 250gのWistar系雄性ラットをハロセン麻酔し、股動脈にカニューレを装着した。麻酔から回復させた後、再びハロセン麻酔し、次いで2.0%酢酸 0.8 ml/kgを気道内に注入することにより低酸素血症状態とした。約60分間系を安定化させた後、本発明によって提供された化合物(被検物質)を経口投与し、60分後に動脈血ガス分圧値(Pa02, PaC02)を測定した。結果を下記の第2表に示す。

第.2 表 経口投与によるPaO2上昇、 PaCO2低下活性

被検化合物	Pa0 ₂ 上昇活性 ΔPa0 ₂	PaCO ₂ 低下活性 ΔPaCO ₂
121	++	+
143	+	±
145	+	±
155	++	+
171	+	±
209	+	+

活性表示

ΔPaOz=被検化合物の(投与60分後のPaOz-投与前のPaOz) ΔPaCOz =被検化合物の(投与60分後のPaCOz-投与前のPaCOz)

$$\Delta PaO_2$$
 + : + 3 ~ + 6 mm Hg
+ + : + 6 ~ + 9 mm Hg

$$\Delta$$
 PaCO₂ \pm : 0 \sim - 3 mm Hg
 $+$: - 3 \sim - 6 mm Hg
 $+$ + : - 6 \sim - 9 mm Hg

例77 錠剤の製造

例1の化合物を30mg含有する錠剤を下記処方により製造した。

例1の化合物30 mgラクトース87 mgデンプン30 mgステアリン酸マグネシウム3 mg

例78 注射剤の製造

1 配中に例1の化合物を 0.3 或含有する注射用溶液を下記 処方により製造した。

例1の化合物30 mg食 塩900 mg注射用蒸留水100 ml

[産業上の利用可能性]

本発明の化合物および、その医薬製剤は、特に呼吸器疾患 に伴う低酸素血症の処置に有用であり、そして本発明の方法 は前記化合物の効率のよい製造方法を提供する。

請求の範囲

1. 一般式[I]

〔上式中、

R¹ は水素原子、あるいは無置換もしくは置換されたアルキル基、アルケニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基またはアルキルカルボニル基を表し、

R² およびR³ は、いずれか一方が水素原子以外の基を表わすものであって、かつ、相互に独立して水素原子あるいは無置換もしくは置換されたアルキル基、アルケニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基またはアルキルカルボニル基を表わすか、あるいはR² とR³ とが隣接する窒素原子と共に環状アミノ基を形成してもよく、

Yは式-N (CH₂)_n (該式中、nは4~6の整数である)
-N N-, -N N-, -N (A)-, -O-または
-S-で示される連結基を表わし、かつAは水素原子または
アルキル基を表わし、そして Z は前記連結基の炭素原子に結

合する水素原子、カルボキシル基、アミノ基もしくは水酸基 または無置換もしくは置換されたアルキル基、アリール基、 アリールアルキル基、アルキルオキシ基、アルキルカルボニ ルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アリールカルボ ニルオキシ基、アリールアルキルカルボニルオキシ基、アリ ールアルケニルカルボニルオキシ基、アルキルアミノ基、ア ルケニルアミノ基、アリールアミノ基、アリールアルキルア ミノ基またはアルキルカルボニルアミノ基を表わすか、ある いは前記連結基の炭素以外の原子に結合する水素原子または 無置換もしくは置換されたアルキル基、アルケニル基、アリ ール基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アル キルカルボニル基、アリールアルキルカルボニル基、アリー ルアルケニルカルボニル基またはアリールカルボニル基を表 わすか、あるいはYとZは一緒になって無置換もしくは置換 されたアルキル基、アルケニル基もしくはアリールアルキル 基を表わすかまたは窒素原子を介して上記式〔Ⅰ〕のピリミ ジン環の4位に結合する窒素原子1個を有し窒素以外のヘテ ロ原子として酸素もしくはイオウ原子を1個有する5ないし 7員の単環性複素環式基、窒素原子を介して上記式〔Ⅰ〕の ピリミジン環の4位に結合する環の構成原子として窒素原子 1~3個を有する5ないし7員の不飽和単環性複素環式基ま たは窒素原子を介して上記式〔Ⅰ〕のピリミジン環の4位に 結合する環の構成原子として窒素原子1~3個を有する二環 性縮合複素環式基を表わし、

mは1~3の整数であり、そして

- 2. mが整数2である請求項1記載の誘導体およびその薬 学的に許容される酸付加塩。
- 3. R¹が無置換もしくは置換されたアルキル基、アルケニル基およびアリールアルキル基からなる群より選ばれ、R²およびR³が、それらのいずれか一方が水素原子であって他方が無置換もしくは置換されたアルキル基およびアルケニル基からなる群より選ばれる請求項1記載の誘導体およびその薬学的に許容される酸付加塩。
- 4. Yは式-N (CH₂)_n(該式中、nは4~6の整数である)

$$N$$
 N $-$, N N $-$, N N $-$, N N $-$, N N $+$ N

- S - で示される連結基を表わし、かつ A は水素原子または アルキル基を表わし、そして乙は前記連結基の炭素原子に結 合する水素原子、および水酸基ならびに無置換もしくは置換 されたアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、アル キルオキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルオキ シカルボニル基、アルキルアミノ基およびアリールアルキル アミノ基からなる群より選ばれるか、あるいは乙が炭素以外 の原子に結合する水素原子、無置換もしくは置換されたアル キル基、アルケニル基、アリール基およびアリールアルキル 基、アリールアルケニル基、アルケニルアミノ基およびアリ ールカルボニル基からなる群より選ばれるか、あるいはYと 7.は一緒になって無置換もしくは置換されたアルケニル基も しくはアリールアルキル基を表わすかまたは窒素原子を介し て上記式 [I] のピリミジン環の 4 位に結合する窒素原子 1 個を有し窒素以外のヘテロ原子として酸素もしくはイオウ原 子を1個有する5ないし7員の単環性複素環式基、窒素原子 を介して上記式 [I] のピリミジン環の 4 位に結合する環の 構成原子として窒素原子1~3個を有する5ないし7員の不 飽和単環性複素環式基または窒素原子を介して上記式〔Ⅰ〕 のピリミジン環の4位に結合する環の構成原子として窒素原 子1~3個を有する二環性縮合複素環式基を表わす請求項1 記載の誘導体およびその薬学物に許容される酸付加塩。

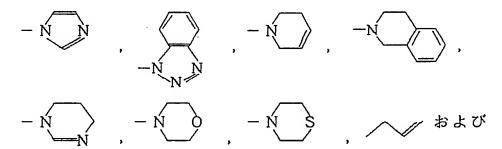
5. R¹ がメチル基、シクロプロピルメチル基、アリル基、

2-メチルアリル基、ベンジル基、1-フェニルエチル基および2-フェニルエチル基からなる群より選ばれ、R² およびR³ がそれらのいずれか一方が水素原子であって他方がメチル基、アリル基および2-メチルアリル基からなる群より

選ばれ、Yが式 - N - N -

- N N - - N (A) -および-S-で示される連結基か

らなる群より選ばれ、かつAが水素原子、メチル基またはエチル基であり、そして Z が炭素原子に結合する水素原子、無置換もしくは置換されたアリール基およびアルキルカルボニルオキシ基からなる群より選ばれるか、あるいは Z が炭素以外の原子に結合する水素原子、無置換もしくは置換されたアルキル基、アルケニル基、アリール基、アリールアルキル基からなる群より選ばれるか、あるいは - Y - Z が、式

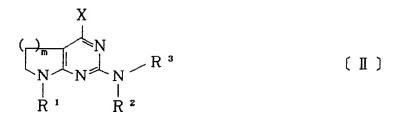


からなる群から選ばれる請求項2記載の誘導体 およびその薬学的に許容される酸付加塩。

6. R¹ がメチル基、アリル基および 2 - メチルアリル基 からなる群より選ばれ、R² および R³ がそれらのいずれか 一方が水素原子であって他方がアリル基、および2-メチル アリル基からなる群より選ばれ、Yが式 る連結基であってZが水素原子であるか、あるいはYが式 - で示される連結基であってZが水素原子、フェニ ル基およびアセチルオキシ基からなる群より選ばれるか、Y - N 〉で示される連結基であって Z が水素原子で あるか、あるいはYが-N N-で示される連結基であって 乙が水素原子、および無置換もしくは置換されたアルキル基 およびアリールアルキル基からなる群より選ばれるか、ある いはYが式一N^N-で示される連結基であってZがメチル 基であるか、あるいはYが-N(A)-で示される連結基で あってAが水素原子もしくはメチル基を表わし、Zが無置換 もしくは置換されたアルキル基、アルケニル基およびアリー ルアルキル基からなる群より選ばれるかあるいはYが一S-で示される連結基であってZがシクロヘキシル基1-フェニ ルエチル基および2-フェニルエチル基からなる群より選ば れるか、-Y-Zが式 -N -Nおよび-N S からなる群から選ばれる請求項

2 記載の誘導体およびその薬学的に許容される酸付加塩。

7. 一般式 [Ⅱ]



(上式中、R¹,R²,R³ およびmは前記式〔I〕における定義に同じであり、Xはハロゲン原子を表わす)で示される二環性ハロゲン化ピリミジン誘導体と、

一般式〔Ⅲ〕

$$Z - Y - H$$

(上式中、Yおよび Z は前記式 [I] における定義に同じであるが、ただしYが式 [II] の H に炭素原子を介して結合するものを除く、)で示される化合物を反応させ、さらに必要により無機もしくは有機酸と混合することを特徴とする請求項1記載の誘導体ならびにその薬学的に許容される酸付加塩の製造方法。

- 8. 請求項1記載の誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含んでなる医薬製剤。
- 9. 呼吸器疾患に伴う低酸素血症の処置に有効な請求項 8 記載の医薬製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP90/01313

		International Application No PCT/	JP90/01313						
	SIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several class								
	to International Patent Classification (IPC) or to both Nat	Tut.	C1 ⁵						
	C07D471/04, C07D487/04, C07D519/00, A61K31/505, A61K31/535, A61K31/54, A61K31/55								
II. FIELDS SEARCHED									
	Minimum Docume	ntation Searched ⁷							
Classification	on System	Classification Symbols							
IPC	IPC C07D471/04, C07D487/04, C07D519/00, A61K31/495-31/55								
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵									
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT 9									
Category *	Citation of Document, 11 with indication, where app	propriate, of the relevant passages 12	Relevant to Claim No. 13						
A	Heterocycles, Vol. 23, No I. Bitter et al., [Nitrog compounds. Part 53. New s 2,3a-6a-triaza phenalene-p. 1167-1172	en bridgehead ynthesis of	1-6, 7, 8-9						
A	Synthesis, No. 3, (1983), H. Takahata et al., [Activated lactams: new syntheses of azacycloalka derivatives] p. 226-228								
A	Khim Farm. Zh., Vol. 1 V. G. Granik et al., [Lactams. X Synthesis of [4,5-b]-azepine derivativ carpolactam.] p. 21-26	9H-pyrimido	1-6, 7, 8-9						
*Special categories of cited documents: 10 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art document member of the same patent family									
IV. CERTIFICATION									
Date of the Actual Completion of the International Search December 12, 1990 (12. 12. 90) Date of Mailing of this International Search Report January 14, 1991 (14. 01. 91)									
International Searching Authority Signature of Authorized Officer									
Japanese Patent Office									

		-			
	の属するタ				
国際特許分)類(IPC)	Int. CL ⁵		-	
		C07D471/04,	C07D487/04, C	07D519/00	
		A 6 1 K 3 1 / 5 0 5 .	A61K31/535, A	61K31/54,	
11. 国際	調査を行っ	A 6 1 K 3 1 / 5 5			
н. дж			た最小限資料		
分 類	体 系		類記号		
I P	C	C07D471/04, A61K31/495-3	C07D487/04, C 1/55	07D519/00,	
		最小限資料以外の資	料で調査を行ったもの		
Ⅲ. 関連	する技術に	- 関する文献			
引用文献の カテゴリー ※	引用文	て献名 及び一部の箇所が関連すると	され、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号	
A	I. Bitter . et. al. , Nitrogen bridgehead a compounds. Part 5 3. New synthesis of 2 , 3 会 - 6 会 - triaza phenalene - 3 - thio nes] p. 1167-1172 Synthesis , 第 3 号 (1983) H. Takahata et. al. , Activated lactams: new synthesesof azacycloalka [2,3-d] pyrimidine and [2,3-c] pyrazole derivatives] p. 226-228				
A	V. G. 9 H —	- Farm, Zh. , 第 1 巻; Granik et. al. , 「Ls pyrimido [4,5-b]- carpolactam, 」p. 21-	ctams. X Synthesis of azepine derivatives	1-6,7,8-9	
「A」特に 「E」先行が 「L」優先報 若して (四頭は 「O」回際出	と献ではある を主張に疑惑 くは他の特別 はを付す) こよる関示、	献ではなく、一般的技術水準を示すものが、国際出願日以後に公表されたものを提起する文献又は他の文献の発行日は理由を確立するために引用する文献使用、展示等に喜及する文献かつ優先権の主張の基礎となる出願の	「T」国際出願日又は優先日の後に公認願と矛盾するものではなく、発明のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、会規性又は進歩性がないと考えられて、会文献との、当業者にとって自明で歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリーの文献	明の原理又は理論の理解 当該文献のみで発明の新 いるもの 当該文献と他の1以上の	
IV. Z	証				
国際調査を完	記了した日		国際調査報告の発送日		
	1 :	2. 12. 90		01.9 1	
国際調査機関	=		権限のある職員	4 C 8 8 2 9	
日之	本国 特言	F庁 (ISA/JP)	特許庁審査官		